

## 国立佐倉病院で取り扱った腎生検組織の分析

浜口 欣一 城 謙輔 鈴木 理志<sup>1)</sup>  
 川村 研<sup>2)</sup> 前島 基志 大矢 良之  
 山崎 正明 上杉 健治 穴戸 英雄<sup>3)</sup>  
 土田 弘基<sup>4)</sup>

**要旨** 国立佐倉病院が平成16年3月国立療養所千葉東病院に統合されるに当たって、過去22年間に取り扱った腎生検組織の内容を分析し記録に残しておく必要性を感じたのでまとめた。腎生検の検索方法は光顕、免疫蛍光抗体、電顕検索を行って分析した。対象検体は3,363検体で、その結果IgA腎症1,158(34%)、その他の1次性疾患1,507(45%)、膠原病関連腎炎その他の2次性疾患627(19%)、尿細管間質病変71(2%)であった。

腎内科医の腎生検に対する考え方に多様性が明らかになった。血尿、蛋白尿、ネフローゼ症候群などの臨床症状は腎生検を行って初めて病理形態像が明らかにされる。

主な疾患であるIgA腎症、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症を含むネフローゼ症候群、半月体形成性糸球体腎炎、糖尿病性腎症等の年次別推移では特異的な傾向は無かった。微小変化型ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症を多施設集計結果と比較すると、前者は少なく後者は多かった。大腸癌にともなう膜性腎症、サルコイドーシスによる間質病変など貴重な症例が含まれていた。

(キーワード：腎生検，病理診断，IgA腎症)

### ANALYSIS OF RENAL BIOPSY HANDLING AT SAKURA NATIONAL HOSPITAL

Kinichi HAMAGUCHI, Kensuke JOH, Satoshi SUZUKI<sup>1)</sup>,  
 Ken KAWAMURA<sup>2)</sup>, Motoshi MAEJIMA, Yoshiyuki OOYA,  
 Masaaki YAMAZAKI, Kenji UESUGI, Hideo SHISHIDO<sup>3)</sup>  
 and Hiroki TSUCHIDA<sup>4)</sup>

**Abstract** The Sakura National Hospital will be merged with the Chiba Higashi National Sanatoria Hospital in March, 2004. There is the necessity of keeping records of contents of the kidney biopsy materials with which it dealt with in the past 22 years. Those materials were analyzed by light microscopy, immunofluorescence microscopy, and electron microscopy. The total number of biopsies was 3,363 : IgA nephritis 1,158 (34%), other primary renal diseases 1,507 (45%), the secondary renal diseases including lupus nephritis 627 (19%), and tubulo-interstitial nephritis 71 (2%). It became obvious that the concept of applicability for renal biopsies were various within nephrologist. Clinical symptoms such as hematuria, proteinuria, and nephrotic syndrome can be clarified by carrying out renal biopsy. Some important cases such as membranous glomerulopathy associated with colon cancer and renal sarcoidosis were additionally included. The case numbers of IgA

国立佐倉病院 Sakura National Hospital 臨床検査科

<sup>1)</sup>国立佐倉病院 Sakura National Hospital 内科

<sup>2)</sup>国立佐倉病院 Sakura National Hospital 小児科

<sup>3)</sup>穴戸内科 Shishido Internal Medicine

<sup>4)</sup>船橋二和病院・慢性血管合併症研究所 Funabashi Futawa Hospital, Research Institute of Chronic Vascular Complications

Address for reprints : Kinichi Hamaguchi, Department of Clinical Laboratory, Sakura National Hospital, 2-36-2, Ebaradai, Sakura City, Chiba 285-8765 JAPAN

Received April 10, 2003

Accepted July 18, 2003

glomerulonephritis, nephrotic syndrome (minimal change nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis), crescentic glomerulonephritis and diabetic glomerulopathy was estimated in each year. However, there was no special tendency between the years 1981 and 2002. Compared with the total results from many institutions, the number of minimal change nephrotic syndrome were few and focal glomerulosclerosis were many.

(Key Words : renal biopsy, pathological diagnosis, IgA nephropathy)

腎疾患の疾病予防, 患者の治療方針決定, QOLの向上改善には, 的確な腎生検の病理組織診断が不可欠である。

国立佐倉病院は昭和54年4月, 現在地に移転して以来今日まで国の政策医療・腎疾患専門医療施設として, 腎移植, 透析, 内科, 小児科領域にわたる腎疾患医療を行ってきた。この間患者から得られたデータを蓄積・解析を行い, 関連学会に発表, 腎疾患医療に貢献してきた<sup>1)~3)</sup>。

平成11年3月厚生省保健医療局国立病院部は, 「国立病院・療養所の再編成計画の見直しについて」を発表し, 腎疾患は政策医療19分野の1つに位置づけられた。その中で国立佐倉病院は腎疾患の高度専門医療施設として国立療養所千葉東病院と平成16年3月国立療養所千葉東病院の地に統合されることになった。

そこで国立佐倉病院が廃院になるに当たって過去の腎生検組織標本の内容を記録としてまとめておき, 次のステップへの足がかりとして記録保存の必要性の意義を感じ資料として本稿を作成した。

### 材料および方法

腎疾患の病理診断には, 光顕, 免疫蛍光抗体法, 電顕検索が必要である。佐倉病院検査科で保管されている腎生検台帳を調べると, 昭和52年1月から記録が保存されているが必ずしも記載内容は充分ではない。そこで観察対象は筆者が赴任した昭和56年3月から平成14年12月までとした。また平成3年6月国立霞ヶ浦病院, 平成11年8月国立栃木病院から腎生検病理診断の依頼を受けているのでこの2施設も対象とした。なおこの2施設に関しては, 2000年7月に腎生検病理診断支援システムを立ち上げたのでこれ以降は対象としていない。この間の対象は3,468検体であるが, 病理診断目的が糸球体腎炎の有無で検体が髄質で糸球体の形態診断ができない例, 糸球体は観察されるが免疫蛍光抗体法, 電顕検索で病理形態の質的診断の出来ない例は観察対象外とした。しかし病理診断目的が糸球体腎炎でなく, 腎硬化症, 間質性腎炎, 腎盂腎炎といった血管, 間質に病変の首座がある検体は病理形態学の質的診断が可能なので対象とした。その結果, 実質観察対象とした例は3,363検体である。なお患者の中には複数の生検が行われている人が含まれる

が検体はそれぞれを1検体として扱った。したがって, 病理組織診断名に数えられる数には, 同一患者の複数の検体が含まれている。しかし病理組織診断全体をまとめる時, この数は少なく余り問題とらないと考えた。

IgA腎症は我が国では慢性腎疾患の約1/3から2/3を占める重要な疾患であるので別項目をたて観察対象とした。通常病理組織診断は10個以上の糸球体を観察して行うが, 仮に5個以下の糸球体しか観察されずその組織型が minor glomerular abnormalities (MGA), focal glomerulonephritis (FGN), diffuse proliferative glomerulonephritis (DPGN) のいずれかに分類が出来ない症例でも, 免疫蛍光抗体法でメサンギウムにIgAが優位に陽性の症例は形態学的にIgA腎症として診断した。

悪性腫瘍にともなう膜性腎炎は癌抗原を免疫蛍光抗体法並びに電顕検索で沈着物との関係を証明できないので1次性の膜性腎炎に含めた。

腎疾患を概観するとき, IgA腎症, ネフローゼ症候群 (MCNS, FGS), 半月体形成性糸球体腎炎 (Cres. GN), 糖尿病性腎症が主要な腎疾患であり, これら疾患の年次別推移を見た。半月体形成性糸球体病変はantineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) が測定出来る以前の症例も含まれるので, 一括して半月体形成性糸球体腎炎としてまとめた。

観察対象検体は, 光顕材料は HE, PAS, PAM, Masson 染色を, 免疫蛍光抗体法検索は IgG, IgA, IgM, C1q, C3, C4, Fi を行った。電顕検索は通常の方法によった。

病理組織診断名はこの3つの検索を総合して決定された。分類はWHOの基準<sup>4)</sup>にしたがって行った。

### 観 察 結 果

#### 1) 腎生検年次別推移 (Fig. 1)

観察対象となった3,363検体の年次別推移は Fig. 1のごとくである。1983年と1993年に2つの山があるが全体的には1993年までは漸次増加傾向で, それ以降は減少傾向にある。

#### 2) IgA腎症 (Table 1)

IgA腎症は1,158検体で全対象検体に対して34%であ

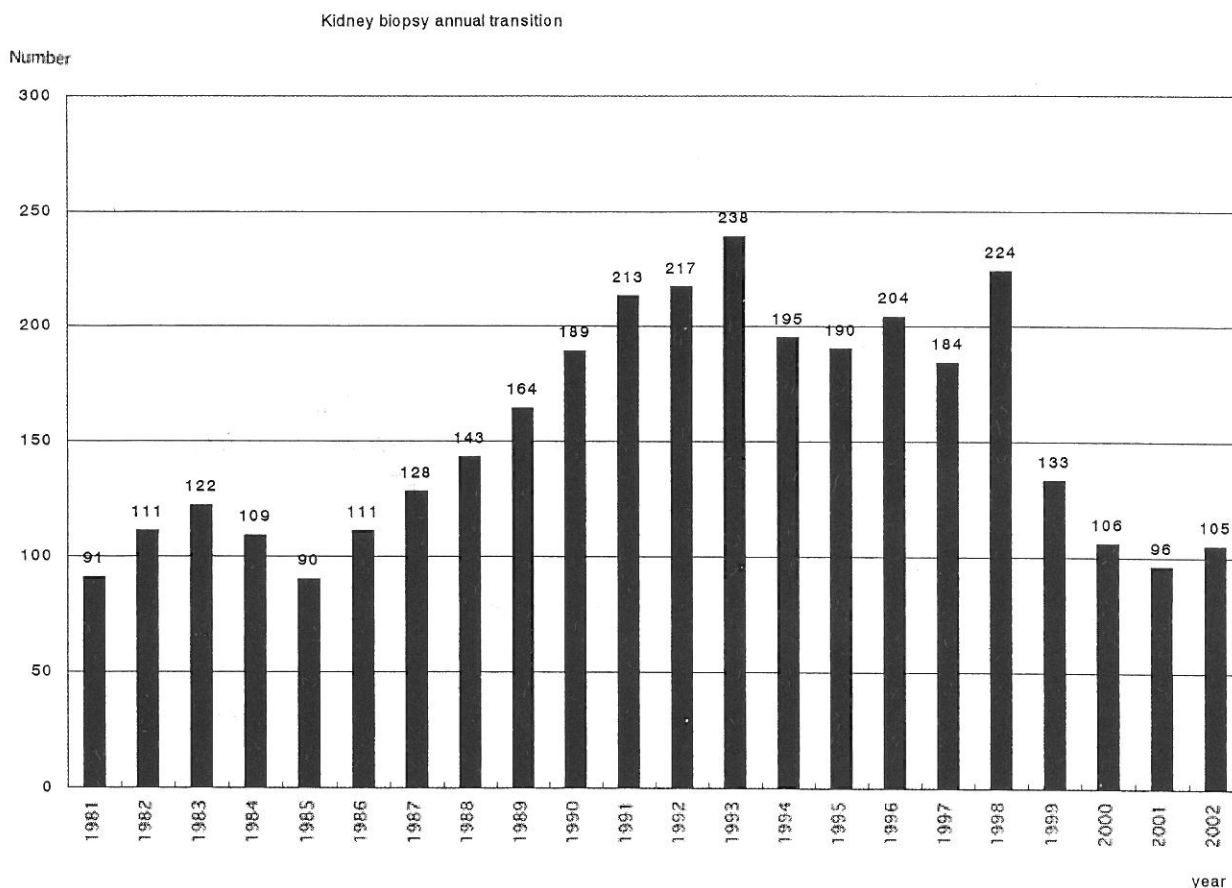


Fig. 1 Kidney biopsy annual transition

る。この表で組織診断名別%表示はIgA腎症総数1,158検体に対するものである。この表ではIgA腎症特有の組織多型性があらわれている。

IgA腎炎の年次別推移はFig. 2の如くで年によってばらつきはあるが1996年までは増加傾向にあり、最近は減少傾向にあり40-50検体で推移している。22年間の年平均は53検体である。

### 3) 一次性疾患 (Table 2)

1 一次性疾患は1,507検体で全対象検体に対して45%である。この表で組織診断名別%表示は1 一次性疾患総数1,507検体に対する割合である。微小糸球体病変 (MGA) が568 (38%) 検体で全体の1/3強を占める。次いで膜性腎炎 (MGN) が271 (18%) 検体で1/5弱を占めている。半月体形成性腎炎 (Crescentic GN) は38

Table 1 Histological type of IgAGN

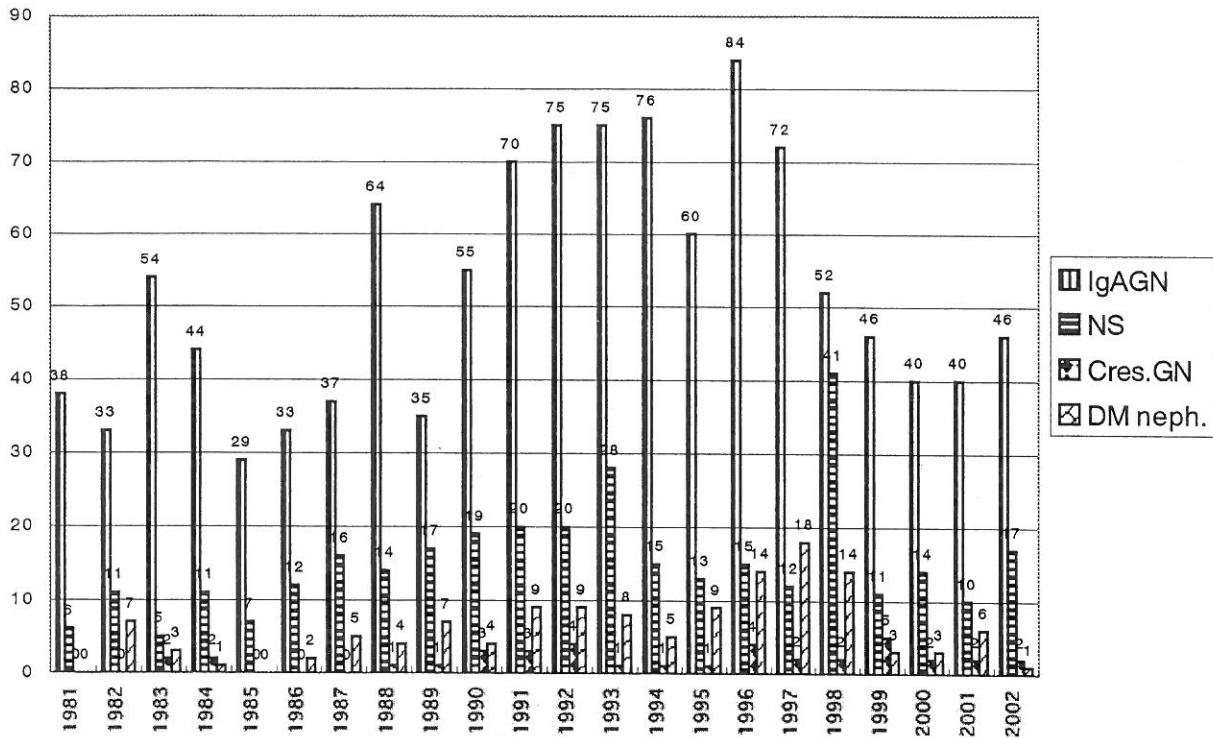
IgAGN	Total 1,158 (34%)
IgAGN	88 ( 8%)
MGA	372 (32%)
FGN	641 (55%)
DPGN	57 ( 5%)

略語 IgAGN, IgA glomerulopathy; MAG, Minor glomerular abnormality; FGN, Focal glomerulonephritis; DPGN, Diffuse proliferative glomerulonephritis

Table 2 Histological type of primary GN

Primary GN	Total 1,507 (45%)
MGA	568 (38%)
MCNS	195 (13%)
FGS/FGO	139 (9%)
FGN	131 (9%)
MGN	271 (18%)
DPGN	46 (3%)
Endocap. GN	42 (3%)
MPGN	48 (3%)
Cres. GN	38 (3%)
Others	29 (2%)

略語 GN, glomerulonephritis; MGA, Minor glomerular abnormality; MCNS, Minimal change nephrotic syndrome; FGS/FGO, Focal glomerulosclerosis/Focal glomerular obsolescence; FGN, Focal glomerulonephritis; MGN, Membranous glomerulopathy; DPGN, Diffuse proliferative glomerulonephritis; Endocap. GN, Endocapillary glomerulonephritis; MPGN, Membrano proliferative glomerulonephritis; Cres. GN, Crescentic glomerulonephritis



略語 IgAGN, IgA glomerulopathy; NS, Nephrotic syndrome; Cres.GN, Crescentic glomerulonephritis; DM neph., Diabetes mellitus nephropathy

Fig. 2 Annual transition classified by main pathological diagnosis

(3%) 検体である。

4) 2次性疾患 (Table 3)

2次性疾患は627検体で全対象検体に対して19%である。全身疾患による糸球体病変が158 (25%) 検体、代謝疾患に基因する糸球体病変が152 (24%) 検体で全体の半数を占める。慢性関節リウマチに関連する例は9検体であった。移植腎 (Tx. Kidney) の内容は腎移植後1時間生検を始め、拒絶反応の評価、再発腎疑い等で生検されたものである。

4) 尿細管間質病変 (Table 4)

尿細管間質病変は71検体で全対象検体の2%である。この疾患群の中では急性尿細管壊死、間質性腎炎、腎盂腎炎等で全体の約75%を占める。サルコイドーシスは8検体である (Fig. 3)。

5) 主要病理診断別年次推移 (Fig. 2)

Table 3 Secondary GN

Secondary GN	Total 627 (19%)
GN of Systemic disease	158 (25%)
Lupus nephritis	125
HSPN	33
Hepatitis virus infection	16 (3%)
HBV GN	12
HCV GN	4
GL in Vascular disease	102 (16%)
PN/MPA	10
Wegener's granu	5
HUS/TTP	5
Neph. sclero (B, M)	82
GL in Metabolic disease	152 (24%)
DM nephropathy	132
Amyloidosis	20
Hereditary nephropathies	16 (3%)
Hered. Nephritis	4
BFH/Thin GBM	9
Nail patella	1
Fabry disease	2
Tox. pregnancy	14 (2%)
RA (MGA, MGN)	9 (1%)
Tx. kidney	160 (26%)

略語 GN, Glomerulonephritis; HSPN, Henoch-Schonlein purpura nephritis; HBV GN, Hepatitis B virus related glomerulonephritis; HCV GN, Hepatitis C virus related glomerulonephritis; PN/MPA, Periarthritis nodosa/Microscopic polyangiitis; HUS/TTP, Hemolytic uremic syndrome/Thrombotic thrombocytopenic purpura; Neph. sclero (B, M), Nephrosclerosis (Benign, Malignant); DM, Diabetes mellitus; Hered. Nephritis, Hereditary nephritis; BFH/Thin GBM, Benign familial hematuria/Thin glomerular basement membrane disease; RA (MGA, MGN), Rheumatoid arthritis (Minor glomerular abnormality, Membranous glomerulopathy); Tx. kidney, Transplant kidney

Table 4 Tubulo-interstitial lesion

Tubulo-int. lesion	Total	71 (2%)
Sarcoidosis	8	(11%)
Inters. nephritis	20	(28%)
Pyelonephritis	11	(15%)
Acute t. necrosis	29	(41%)
Others	3	(4%)

略語 Tubulo-int. lesion, Tubulo interstitial lesion ; Inters. nephritis, Interstitial nephritis ; Acute t. necrosis, Acute tubular necrosis

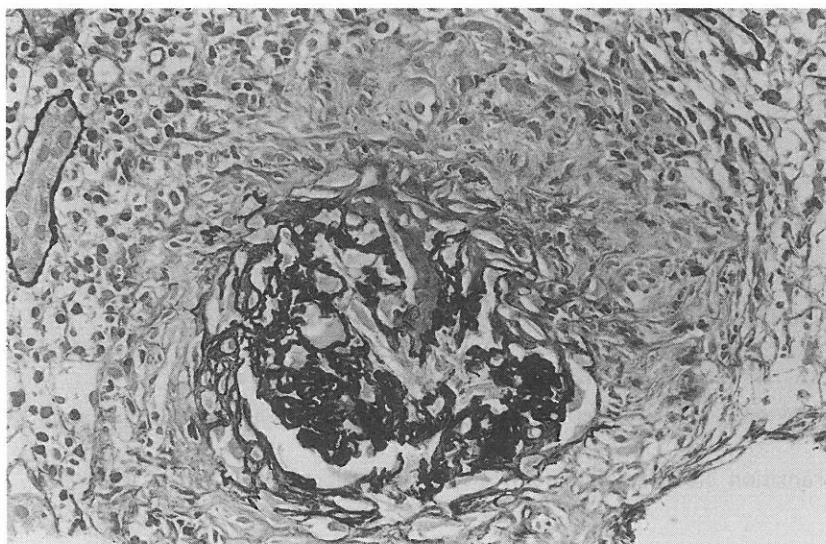


Fig. 3 Epithelioid granuloma is seen in periglomerular region. PAM stain, X400

IgA 腎症 (1,158検体), ネフローゼ症候群 (MCNS, FGS) (334検体), 半月体形成性糸球体腎炎 (Cres. GN) (38検体), 糖尿病性腎症 (132検体) 等の主要な疾患の年次別推移をFig. 2に示した。年次別推移をそれぞれの疾患で見ると, 年によって数の増減があるが1つの傾向を示していることはなかった。なお, 疾患を問わず臨床的にネフローゼ症候群を呈していたものは553検体であった。

### 考 案

腎生検数の年次別推移を見ると, 腎生検を担当する医師の考え方が窺われる。日常遭遇する疾患であっても, 1) 腎臓専門の病院であるからこそ腎生検を行って資料を蓄積し臨床病理学的研究に供し, レジデントの教育に役立たせる, 2) 予想しなかった所見に遭遇した時に病理医との検討で知識を整理する事に意義があると主張する医師, 3) 臨床所見から既知のこの疾患に相当するので治療はこの方針で行う。過去のデータを基本とし, 腎

生検を行うことは患者にかなりの負担を強いる, 医療経済的にも腎生検の必要性がないと判断する医師。腎生検に対する考え方にはそれぞれ合理的な内容が含まれるが, 腎生検の病理診断を担当する病理医としては, 臨床経過上では既知の疾患が予想されても, 個体は様々であり生検によって初めて明らかにされる未知なる組織像があるかも知れないと言う観点から腎生検

の必要性を考える。その為には, evidence based medicine に基づく診断治療の意義を患者に理解して貰うために十分なインフォームドコンセントが必要である。と同時に病理医は臨床医に充分なる組織診断情報を提供しつつも症例に関して検討する知識準備が必要である。

IgA 腎症は WHO の病理形態分類アトラスでは2次性糸球体疾患に分類されている。しかし我が国では IgA 腎症は慢性糸球体腎炎の40%–80%を占める頻度の最も高い腎疾患であり独立して取り扱われている。組織型はTable 1のごとくで IgA 腎症特有の組織型多様性を意味していることが分かる。血尿, 蛋白尿で発症または学校検診, 職場検診で発見される

機会の多いこの疾患は組織型が多彩なので腎生検を行いその的確な病理形態診断による治療方針が必要である。

1次性糸球体疾患は全体の45%であった。血尿, 蛋白尿で発症しながら免疫蛍光抗体法でメサンギウムに IgA が陰性の症例が568 (38%) 検体あり, 腎生検無くして臨床所見のみでは IgA 腎症か否かは鑑別出来ない。またネフローゼ症候群を呈する微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS), 巣状糸球体硬化症 (FGS/FGO), 膜性腎炎等の鑑別も腎生検の結果明らかにされ, その結果によって治療方針が立てられる。日常遭遇するネフローゼ症候群 (MCNS, FGS) の年次別推移には特異的な傾向は無かった (Fig. 2)。

平成6年度の厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班 (班長 黒川 清)<sup>5)</sup> の全国主要施設へのアンケート調査による1次性ネフローゼ症候群627例に対して, 微小変化群260例, 41.5%, 巣状糸球体硬化症は74例, 11.8%であった。これを我々の施設の数字と比べると, 1次性ネフローゼ症候群は553例に対して微小変化群195例,



35.2%, 巣状糸球体硬化症139例, 25.1%であった。多施設から集計された数を, 単施設の集計結果と比較するのは無理があるかも知れないが, この数字を $\chi^2$ 検定してみると微小変化群の症例数は当院の方が低く( $p=0.0289$ ), 巣状糸球体硬化症は当院の方が高かった( $p<0.001$ )。この差は主要施設の病理診断基準と当院の診断基準に差があるのかもしれない。

膜性腎炎(MGN)は臨床病理学的には1次性と2次性に分けられる。2次性の中には良く知られている消化管の悪性腫瘍にともなう症例があるが, 膜性腎炎の沈着物に癌抗原が発現しているか否かは同定出来ないので1次性の膜性腎炎に入れた。対象検体中腎生検で膜性腎炎が指摘され, 精査の結果大腸癌が発見され, 大腸癌術後ネフローゼ症候群が改善した症例が経験された(Fig. 4)。また関節リウマチによる糸球体病変は微小糸球体変化, 膜性腎炎が含まれる。金療法, プシラミンなどが投与されて発生する膜性腎症例は薬物との因果関係が明らかにされているので二次性に独立して項目を用意した。いずれの症例も高度の蛋白尿ないしネフローゼ症候群を呈しているため, 詳細な病歴を聴取すればある程度の鑑別がつく。

2次性糸球体疾患では全身疾患による糸球体病変と代謝疾患による糸球体病変で半数を占める。これらの疾患も腎生検によって臨床病理学的な病態像が明らかになり, 患者のQOLに関与する治療方針, 予後判定に重要な情報を与えてくれる。代謝性疾患では糖尿病性腎症による腎不全が社会的に問題となっているが, 生検による年次

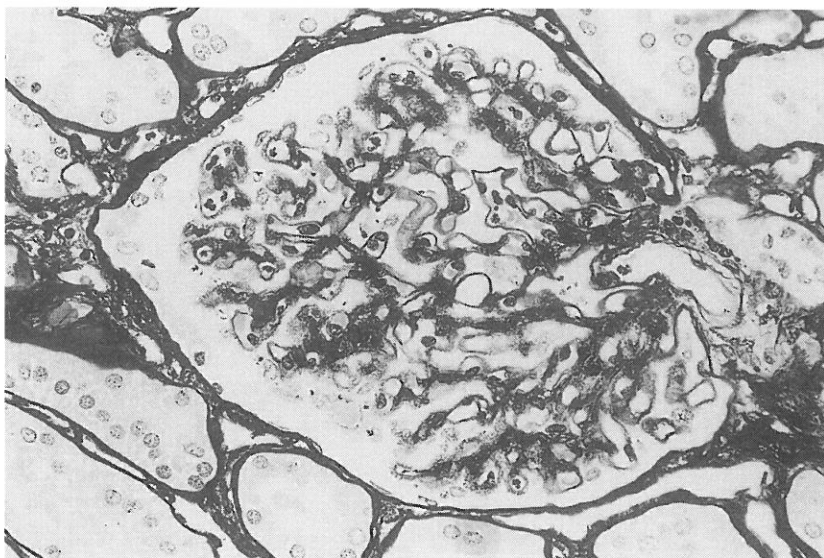


Fig. 4 Spike and bubbling is seen in the thickened glomerular basement membrane. PAM stain, X400

別推移では特異的な傾向はなかった (Fig. 2)。

半月体形成性糸球体腎炎は最近 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) の測定が日常行われるようになって, 臨床病理学的な疾患分類が容易になった。従来1次性疾患に分類されていた半月体形成性腎炎が, perinuclear-antineutrophil cytoplasmic antibody (P-ANCA) 陽性, cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) 陽性 (Wegener が主体), いずれも陰性の大きく3つに分類される。P-ANCA 陽性症例は, microscopic polyangiitis, ないし ANCA 関連腎炎と称されている。しかし観察検体では ANCA 測定以前の症例が含まれるので, 基本的には WHO 分類にしたがい, Wegener 以外はこれらをまとめて半月体形成性糸球体腎炎 (Crescentic GN) とした。年次別推移を見ると, 特に目立つ傾向はなかった (Fig. 2)。現在刊行されている WHO 分類<sup>4)</sup> の Crescentic GN には ANCA による疾患概念が記載されているが, 将来的には Crescentic GN は ANCA によって分類されるのが適切と考える。

遺伝性腎炎は Table 3 のごとく内容は異なるが, 腎生検によって初めて細分化される代表的な疾患である。とくに電顕検索で Alport 症候群, 良性家族性血尿, 菲薄基底膜症候群, 爪・膝蓋骨症候群 (Nail patella syndrome), Fabry 病が鑑別される。中でも Alport 症候群はタイプIVコラーゲンの免疫染色で詳細な分析が明らかになってきた<sup>5)</sup>。

間質性腎炎は, いわゆる間質性腎炎, 腎盂腎炎, 急性尿細管壊死, サルコイドーシスなどが含まれる。生検像によって間質性腎炎ならばステロイド治療, 腎盂腎炎ならば抗菌薬を, 急性尿細管壊死ならばその原因を追及する事によって, サルコイドーシスならばステロイド治療によって病態像は改善される。これらの病態像は多くは急性腎不全ないし慢性腎不全となり, 臨床的には的確な腎生検診断が必要とされる。

### ま と め

国立佐倉病院が平成16年3月に国立療養所千葉東病院と統合するに当たり, 当院が取り扱った過去22年間の腎生検材料を分析した結果, 1) 腎内科医の腎生検に対す

る考え方の多様性が明らかになった。2) 病理医としては、病理所見は微小糸球体変化からびまん性増殖性糸球体腎炎までであるので、糸球体病変の詳細な形態変化を腎内科医に十分に説明し併せて最新の臨床情報の提供を受け理解する事が必要である。3) 血尿、蛋白尿、ネフローゼ症候群等は腎生検を行って初めて病理形態像が明らかにされる臨床徴候である。4) 観察した検体中には貴重な症例が含まれ、腎生検の重要性が改めて確認された。5) 腎疾患の代表である IgA 腎症、ネフローゼ症候群、半月体形成性糸球体腎炎、糖尿病性腎症等では年次別推移に特異的な事項は無かった。微小変化型ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症の検体数は主要施設の集計結果と比較すると、前者は少なく後者は多かった。

最後にそれぞれの時代に熱い思いで腎生検を行った先生方のご努力のお陰で、その蓄積された貴重なデータを今日的な腎疾患患者治療に応用させて頂いている事に関して感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) 浜口欣一, 土田弘基, 中澤了一ほか: 高齢者の腎生検126例の検討 腎と透析 24: 273-277, 1988
- 2) 浜口欣一, 土田弘基, 鈴木理志ほか: メサンギウム IgA 陽性微小変化ネフローゼ症候群の臨床病理学的検討. 日腎誌 32: 1071-1077, 1990
- 3) 浜口欣一, 土田弘基, 鈴木理志ほか: 半月体形成性糸球体腎炎の臨床病理学的検討. 腎と透析 40: 501-505, 1996
- 4) Churg J, Bernstein J, Glassock RJ: Renal disease Classification and atlas of glomerular disease (Second edition) Igaku-shoin, 1995
- 5) 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班 (班長; 黒川 清). 平成6年度研究業績: 145-147
- 6) Kagawa M, Kishiro Y, Naito I et al: Epitope-defined monoclonal antibodies against type-IV collagen for diagnosis of Alport's syndrome. Nephrol Dial Transplant 12: 1238-1241, 1997  
(平成15年4月10日受付)  
(平成15年7月18日受理)

1) 浜口欣一, 土田弘基, 中澤了一ほか: 高齢者の腎生