

厚生科学研究費補助金
医療技術評価総合研究事業

腎不全予防治療指針作成のための
ネットワーク利用による医療情報の
開発に関する研究 (H10-医療-013)

平成12年度総括研究報告書

2001. 3

主任研究者 柏原英彦

目 次

1 総括報告 腎不全予防治療指針作成のためのネットワーク 利用による医療情報の開発に関する研究	……………主任研究者	国立佐倉病院	柏原英彦	1
2 ネットワークにより作成した腎疾患データ ベースによる腎疾患患者の疫学調査 - IgA腎症の燃え尽きについて -	……………分担研究者	国立金沢病院	吉村光弘	8
3 腎疾患患者のデータベースの構築とその成果	……………分担研究者	筑波大学 臨床医学系	小山哲夫	13
4 IgA腎症組織病変のスコア化を基盤とした予後と 治療効果に関する研究	……………研究協力者	国立佐倉病院	鈴木理志	48
5 腎生検病理組織所見スコア化によるIgA腎症治療 選択の指標作成の試み	……………研究協力者	国立療養所 千葉東病院	倉山英昭	56
6 Hosp net利用による腎疾患データベース仕様 作成に関する研究	……………分担研究者	国立佐倉病院	柏原英彦	63
7 マルチデータベースの構築と運用	……………分担研究者	国立国際医療 センター	秋山昌範	72
8 IgA腎症病理診断標準化の図譜作製 資料 IgA腎症の病理診断標準化のための図譜	……………分担研究者	国立佐倉病院	濱口欣一	75
9 ネットワーク安全性の評価	……………分担研究者	千葉大学医学部 医療情報部	里村洋一	83
10 保存期慢性腎不全治療のQOL、preference、 コストおよび腎不全進展速度に対する影響に 関する研究	……………研究協力者	国立霞ヶ浦病院	大石 明	100

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
総括研究報告書

腎不全予防治療指針作成のためのネットワーク利用による
医療情報の開発に関する研究

主任研究者 柏原英彦 国立佐倉病院副院長

研究要旨 わが国の増加する慢性腎不全を阻止するためには全国多医療施設が参加するネットワークを活用し、保存期腎不全症例データベースを構築しEBMを確立する必要がある。既存データベース解析による疫学調査から得られた結果を基に、保守管理面で安全性の高い厚生労働省国立病院部のイントラネット（HOSPnet）を活用し、腎生検病理組織診断の標準化を目指したWebブラウザを用いる腎病理カンファレンスシステム、ならびにスタンドアロン形式の診療支援プラス臨床研究型としての腎疾患患者データベース仕様を作成した。

分担研究者

里村洋一 千葉大学医療情報部教授
小山哲夫 筑波大学臨床医学系教授
秋山昌範 国立国際医療センター医長
浜口欣一 国立佐倉病院医長
吉村光弘 国立金沢病院医長

研究協力者

鈴木理志 国立佐倉病院医長
川村 研 国立佐倉病院医長
城 謙輔 国立佐倉病院医長
大石 明 国立霞ヶ浦病院医長
倉山英昭 国立療養所千葉東病院医長

A. 研究目的

生命予後に関わる重要臓器機能不全のうち、腎臓病の終末像である慢性腎不全（尿毒症）患者総数は約20万人を超えた。腎炎・ネフローゼよりも糖尿病性腎症など生活習慣病による患者増のため将来予測がつかず、医学的、社会的、経済的ならびに患者QOLにとって深刻な問題を提起している。保存期腎不全患者データベ

ースの構築は疾病構造、腎生検病理組織における確定診断、組織診断の質的診断に対する適正治療、合併症および予後（腎死率）を明らかにし、腎障害進展の病態解明、EBMの確立と透析患者の将来予測を研究するために重要な課題である。

地域中核医療施設である国立病院は、「腎疾患」に対して政策医療ネットワークを構築することを計画しており、ネットワークを利用したデータベース構築は、多数例の登録を日常的に可能とし、科学的根拠に基づいた腎不全予防のための実践的治療指針作成に最適であり、その結果を医療関係者、市民へフィードバックすることが目的である。

B. 研究方法

1. 各施設が有する既存データベースを活用して、現在のわが国における腎疾患、特に代表的腎疾患である慢性腎炎の過半数を占めるIgA腎症と最近増加傾向にある急速進行性腎炎の疫学的解析と、新たな全国的ネットワーク型データベース構

築へ反映させる基礎資料を作成する。

2. 国立病院部のコンピュータ・ネットワーク (HOSPnet) 活用を想定して、Webブラウザを用いて登録、検索、閲覧、統計が可能な病理診断支援および診療支援プラス臨床研究データベース仕様を作成する。

3. 腎症診断の基盤を成す腎病理データベースの在り方を検討するとともに、EBM確立のために不可欠な腎病理組織診断の標準化を目指した図譜、IgA腎症病理診断図譜の作成を試みる。

4. 過去3年間行ってきた腎疾患患者のQOLの状況・治療・栄養・コストなどアンケート調査結果を解析する。

C. 研究成果

1. 慢性腎炎の予後は組織障害度、尿蛋白量、クレアチニン値が重要な予後因子である。わが国の慢性腎炎の半数以上を占めるIgA腎症については、23歳頃に発症し、15年後の38歳頃に透析導入されることが多いが、進行性腎機能低下を示していても45歳前後で中等度の腎機能を残したまま透析に移行せずに経過する、いわゆる「燃え尽き症例」が観察されている。したがって、IgA腎症では活動期にステロイド療法を積極的に行うことが腎不全予防には必要であることが示された。

また、成人IgA腎症の生検像から、糸球体病変と尿細管・間質病変をActivity Index(AI)とChronicity Index(CI)に分けて半定量化してスコア化し、retrospectiveな解析を行った結果、 $AI \geq 5$ 、 $CI < 5$ 、かつ尿タンパク量 $\geq 1.0g/日$ の症例では炎症所見が高度で進行悪化が予測されるためにステロイド療法の適応であ

ることが認められた。さらに、 $CI \geq 5$ ではステロイド療法は不適當、 $AI < 5$ 、 $CI < 5$ 、かつ尿タンパク量 $< 1.0g/日$ の症例では不要であることが示された。小児IgA腎症でも腎病理の定量化と治療・予後の検討では糸球体の活動性病変では抗凝固・ステロイド療法が有効であることが認められた。

治療薬剤は多岐にわたり、疾患感受性、薬剤感受性遺伝子等の情報も今後の課題となる事、また高血圧がリスクファクターとして重要であることが示唆された。

2. 厚生労働省健康局国立病院部は、①政策医療の高度化・標準化による医療レベルの向上、②多施設共同研究の効率的な実施、③教育研修を通じた医療従事者の資質の向上、④多施設からの情報の効率的収集と発信を目的とした政策医療ネットワークの構築に着手したことから、全国の中核的病院である国立病院・療養所のうち政策医療：腎疾患を担当する高度専門医療施設と専門医療施設がネットワークを形成し、国立病院部が管理運営しているHOSPnetを最大限に利用した腎疾患データベースの構築には最適である。

そこで、腎不全予防のためのデータベースシステム仕様を作成した。

全国の腎疾患ネットワーク(以下；腎ネット)参加施設で診療情報を収集/共有を可能とし、共有化した診療情報を解析・検討し、診療に反映させる事により高度医療の確立を図るとともに、病態および腎障害進展機序の解明、治療法の開発など臨床研究にも供することを可能とさせることを目指した。

Netscape等の標準的なWebブラウザ

によるシステムを HOSPnet 上に接続されたパソコンならどこでも利用可能とするには、データベースが大容量過ぎ、基盤整備の不十分さも加わり、限られた予算内でのオンライン開発は不可能と考えた。

そこで、データベースとして普及している市販ソフト：ファイルメーカープロ (V5.0) を採用したスタンドアローン型のデータベースを構築した。患者登録におけるデータ項目は、腎疾患において共通に必要な部分と各腎疾患で特異的に必要な部分に分類する。①患者基本情報ファイル：腎ネットに含まれる5部門（腎症、糖尿病性腎症、多発性嚢胞腎、透析、腎移植）共通のデータ項目である患者基本情報・一般的な初診時情報情報等から構成される。②経過情報ファイル：臨床医が診療時に処方された薬剤の推移、検査値の推移等を把握し、治療方針/効果の分析を可能とする環境を提供することにより、診療支援をおこなうことを目的とする。③固有情報：経過情報に含まれない腎症に関する詳細情報である。

登録、蓄積したデータは個々の患者に関する治療経過を時系列で参照し、処方された薬剤の推移、検査値の推移等を把握し、治療方針の分析が可能となり、さらに、腎組織分類・薬剤別腎死亡率、疾患別・年齢別登録数、患者の年齢階層別分布、患者生存率など統計解析のために csv 出力を可能とさせる。

3. 腎病理診断は治療法選択と予後決定の重要因子となることから、病理診断支援と病理診断の標準化を目的に、腎ネット参加施設の病理部門をオンラインで接

続し、病理診断支援環境、すなわち各病理部門を統合した仮想的共通病理部門として画像ファイリング管理システム Multi Modality Manager (MMM) を採用した「腎病理カンファレンスシステム」の仕様を作成した。本システムは、各施設の病理部門が連携し、診断をおこなう事により病理診断の標準化を図ることが可能となり、Netscape 等の標準的な Web ブラウザによるシステムを構築することで開発費の節約、システム改良を容易とさせ、さらに、HOSPnet 上に接続されたパソコンならどこでもデータの参照とカンファレンスを可能とさせるシステムとした。その機能は、腎生検病理組織をデータベース化し、画像+コメントをカンファレンスサーバーに登録し合議制で診断標準化を図り、治療支援するシステムである。

さらに、わが国で多数を占める IgA 腎症の腎生検診断に関しては、組織像は多彩で WHO 分類による組織診断には多々問題がある。特に、病理診断をもとに治療方針を立てる際には基準がなく EBM 確立を困難にしている。そこで病理所見を点数化することで、治療に即した客観的基準を設定することが可能ではないかと考え前出の臨床データベースを活用して数量化を試みた。腎組織の障害度は、活動性と慢性化に大別し、判定は、①メサンギウム細胞増殖度、②管内マクロファージ浸潤度、③細胞性半月体形成、さらに④間質内リンパ球浸潤、⑤尿細管炎、⑥糸球体球状硬化、⑦分節状硬化、⑧線維性半月体、癒着、⑨尿細管間質障害度において2～4段階に分類し半定量化し Activity Index (AI) と Chronicity Index (CI) としてスコア化した。今後の検

討と普及を図るために図譜を作成し、関係者からの意見徴収を得る資料とする予定である。

4. ネットワークセキュリティーは国、産業界、学会などの報告をもとに、診療情報の管理体制（組織、システムの運用、保管方法、監査体制、保守体制など）と情報処理技術（暗号化、認証システムなど）の総合的に組み合わせ最も安全かつ廉価な方式が望ましい。

HOSPnet を利用した、腎疾患患者データベース構築に当たっては、腎生検病理カンファレンスにおいては、セキュリティーの確保されている HOSPnet を経由してデータの登録・参照をおこなうので安全性は確保できるものと考えられる。

患者個人の臨床データベースは EBM 作成には不可欠であるが、個人のプライバシー保護およびデータのセキュリティー厳守は、本プロジェクトの成否を担っている。かかる観点から、本システムの管理規約として、①腎疾患診療・臨床研究支援システム管理要綱、②腎ネット診療・臨床研究支援ネットワーク運用管理細則、③腎ネットユーザ ID 申請書、④ユーザ ID 申請及び交付手続き、⑤疫学的研究等申請取扱細則、⑥腎ネット臨床研究申請書、⑦患者さんへの説明：説明同意書、同意撤回届などを整備する必要があり、その基本型を作成した。

5. 保存期腎不全患者の QOL、effectiveness、cost effectiveness などの国際的標準 SF36 様式による調査には、145 施設から 650 例（糖尿病 120 例）の登録を得た。年齢は 60.7 ± 12.9 (mean \pm SD) 才、男女比は 58.4% 対 41.6% であった。

低タンパク療法の実態をコンプライアンスとエネルギー摂取に重点をおいて検討した。低タンパク米などの低タンパク特殊食品を使用している場合はタンパク摂取のコンプライアンスは良好であり、かつエネルギー摂取も比較的に良好に保たれていたが、非使用群ではコンプライアンスは悪く、エネルギーも十分に摂取できていないことが明らかとなった。特に 0.75g/kg/day 以下にタンパク摂取量を抑えている場合には低タンパク米を使用しないとエネルギー摂取量が 25kcal/kg/day 未満になってしまうことが明らかにされ、低蛋白療法では低タンパク特殊食品使用が必要であることが示された。

D. 考察

従来の疫学的疾患統計はペーパーによる年 1 回調査が限界であり、項目数も少なく、腎生検病理診断に関しては統一されたものでないため EBM としての利用には問題があった。作成した保存期腎不全データベースは、全国的な規模で腎生検病理画像登録と診断統一を図り、プロトコル治療を推進することで診療支援プラス臨床研究を目指したものである。

平成 12 年度予算による厚生労働省健康局国立病院部：政策医療ネットワーク：腎疾患部門のデータベース構築に当って積極的に参加して本システムを提案してきた。

EBM 対応には多数の患者登録が必要であり、長期観察を要する腎疾患でデータ登録をするには課題も多く、評価に耐えうるデータベース確立の方策を今後とも検討する必要がある。また、インフォームドコンセント、セキュリティーに関し

ては社会情勢に対応する必要があり、慎重に検討し、安価で最良の方式を採用すべく検討して行く。

E. 結論

1. 従来の疫学的腎疾患患者データベースを検討して長期利用が可能な、診療支援プラス臨床研究可能な診療支援プラス臨床研究データベース概要を作成した。
2. 腎生検病理画像および診断データベースの構成を明らかにした。
3. 平成12年度予算で構築される厚生労働省健康局国立病院部：政策医療ネットワーク：腎疾患部門のデータベース構築に積極的に参加して本システムを提案した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 業績

1. 論文発表

- 1) H.Shimada, K.Sakamoto, S.Arita, H.Kashiwabara, et al :Quality of Life After Cadaveric Renal Transplantation From a Non-Heart-Beating Donor. Transplantation Proceedings 32:1606-1067, 2000
- 2) K.Sakamoto, S.Arita, H.Yamada, H.Kashiwabara, et al :Graft Survival Rates of Kidneys Harvested From Non-Heart -Beating Donors Using In Situ Machine Wash out. Transplantation Proceedings 32:273-274, 2000
- 3) H.Shimada, K.Sakamoto, H.Kashiwabara, et al :Existence of Serum p53 Antibodies in Cyclosporine A-Treated Transplant Patients:Possible Detection of p53 Protein Over-Expression. Transplantation Proceedings 32-1779, 2000
- 4) K.Sakamoto, S.Arita, T.Sakamaki, H.Kashiwabara, et al: Better Clinical Outcome in Renal Transplant Recipients With Peripheral Blood Michrochimerism. Transplantation Proceedings 32-1793-1794, 2000
- 5) K.Seto, H.Ikehira, H.Kashiwabara, et al: Long-term Assessment of PostTransplant Renal Prognosis with 31P Magnetic Resonance Spectroscopy. Transplantation (2000 accepted, in press)
- 6) H.Okonogi, M.Nishimura, K.Hamaguti, et al: Urinary type IV collagen excretion reflects renal morphological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus. Clinical Nephrorogy (2000 accepted, in press)
- 7) Y.Kageyama, K.Hamaguti: Myeloperoxidase anti—neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-positive microscopic polyarteritis (MPA) associated with Hashimoto’s thyloiditis and increased serum rheumatoid factor. Clin Exp Nephrol. 4:335-340, 2000
- 8) T.Morioka, K.Joh, F.Shimizu, et al: Nucleosome core particles and DNA bind to the human glomerular basement membrane:role of the amyloid P component of the GBM. Clin Exp Nephrol 4:43-48, 2000
- 9) H.Motizuki, K.Joh, N.Matsuyama, et al: Focal segmental glomerulosclerosis in a patient

with Prader-Willi syndrome:Case report. Clin Nephrol 53:212-215, 2000

1 0) 岩田昌子、幡谷浩史、川村研ほか：腹膜透析患児の入院の現状。透析会誌 33(4):297-301, 2000

1 1) 瀬戸一彦、川村研、中井明子、ほか：^{99m}Tc-DTPA レノグラム検査時に一点採血法を併用した腎機能評価法；小児における検討。映像情報 Medical 32(14):811-817, 2000

1 2) K.Yamagata, C.Tomida, A.Koyama, et al: Prevalence of Japanese dialysis patients with an A-to-G mutation at Nucleotide 3243 of the mitochondrial tRNA Leu(UUR) gene. Nephrol Dial Transplant 15:385-388, 2000

1 3) K.Yoh, M.Kobayashi, A.Koyama, et al: Cytokines and T-cell responses in superantigen-related glomerulonephritis following methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Nephrol Dial Transplant 15:1170-1174, 2000

1 4) R.Tobiishi, Y.Kanazawa, A.Koyama, et al:Evaluating treatments of rapidly progressive glomerulonephritis when the response is potentially non-ignorable missing. Jpn.J.of Biometrics 21:13-37, 2000

1 5) H.Suzuki, S.Ngase, A.Koyama, et al: Association of a missense Glu298Asp mutation of the endothelial nitric oxide synthase gene with end stage renal disease. Clinical Chemistry 46:1858-1860, 2000

1 6) A.Hirayama,S.Nagase,A.Koyama,et al: Hemodialysis dose not influence the peroxidative state already present in uremia. Nephron 86:436-440, 2000

2. 学会発表

1) 鈴木理志：成人 IgA 腎症. 第 55 回国立病院療養所総合医学会 (シンポジウム) 2000.11、東京

2) 倉山英昭：小児 IgA 腎症. 第 55 回国立病院療養所総合医学会 (シンポジウム) 2000.11、東京

3) 城 謙輔：IgA 腎症の成り立ちと形態像. 第 55 回国立病院療養所総合医学会 (シンポジウム) 2000.11、東京

4) K.Joh:Focal segmental glomerulosclerosis associated with infantile spasm in mentally retarded children.Report of six cases. 23rd International Congress of the International Academy of pathology. 2000.10 名古屋

5) 陶山佳子、西村元伸、鈴木理志、ほか：高齢糖尿病性腎不全患者の透析導入後 ADL に関する検討. 第 45 回日本透析医学会 2000.6 福岡

6) 山田研一、西村元伸、浜口欽一、ほか：慢性移植腎障害における TGF β と Renin-Angiotensin(R-A)系の評価と意義. 第 43 回日本腎臓学会 2000.5 名古屋

7) 小此木英男、浜口欽一、西村元伸、ほか：糖尿病性腎症における糸球体内泡沫化マクロファージとメサンギウム細胞の形質転換との関連性. 第

43 回日本腎臓学会 2000.5 名古屋

8) 城 謙輔、山口裕、金網友木子：各種糸球体疾患に基づく糸球体硬化と尿細管間質傷害との相関性に関する定量的解析. 第 43 回日本腎臓学会 2000.5 名古屋

9) 阿部文、川村哲也、城謙輔、ほか：寛徐進行性 IgA 腎症における腎組織病変の長期的推移に関する検討. 第 43 回日本腎臓学会 2000.5 名古屋

10) 城 謙輔、森岡哲夫、追手巍：マウス尿細管基底膜上での *in situ* 型免疫複合体の消長に関する定量的解析. 第 89 回日本病理学会 2000.4 大阪

11) 城 謙輔、宮沢善夫、牛込新一郎：マウス尿細管上皮細胞の形質転換にはマクロファージ由来のサイトカインではなく *interferon- γ* が関与する. 第 89 回日本病理学会 2000.4 大阪

12) 酒巻建夫、柏原英彦、木村彰方、ほか：日本臓器移植ネットワークによる献腎移植の HLA 精度. 第 36 回日本移植学会 2000.11 岐阜

13) 有田誠司、坂本薫、柏原英彦、ほか：隣島分離-移植における *marginal donor* の臨床的検討. 第 36 回日本移植学会 2000.11 岐阜

14) 鈴木理志、城謙輔、柏原英彦、ほか：IgA 腎症組織病変のスコア化を基盤とした予後と治療効果に関する研究. 第 24 回 IgA 腎症研究会 2001.1 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

医療技術評価総合研究事業

腎不全予防治療指針作成のためのネットワーク
利用による医療情報の開発に関する研究報告書

ネットワークにより作成した腎疾患データベース
による腎疾患患者の疫学調査
—IgA 腎症の燃え尽きについて—

分担研究者 吉村光弘 国立金沢病院内科

研究要旨 コンピューターネットワークにより登録した腎疾患 4928 例のうち、20 年以上の長期経過を追跡しえた IgA 腎症 128 例について調査したところ、種々の程度の腎機能低下を残したまま血尿が消失し、かつ病理学的にも疾患活動性が消失した「燃え尽き例」が 16 例認められた。燃え尽きの平均年齢は 45 才で、発症から 13 年を経過しており、血清 Cr は $1.7 \pm 0.2 \text{mg/dl}$ であった。50 才以降の透析導入が全体の 10% 以下であったことを考えあわせると、IgA 腎症の疾患活動期は 45 才頃までに限定しているものと推測された。

A. 研究目的

本研究では多施設が参加した腎疾患データベースの作成を目的の 1 つとしているが、このようなデータベースをもとにした腎疾患の疫学調査から腎疾患の治療対策を考えるうえで有用な多くの情報が得られる。一昨年度は、研究班に参加した施設の腎疾患患者のデータベースを作成し、過去 36 年間の腎疾患 4830 例の疫学調査を行い、感染後急性糸球体腎炎と膜性増殖性糸球体腎炎の減少、ならびに急速進行性糸球体腎炎の増加がとらえられた点が重要であった。昨年度は、IgA 腎症の透析導入例についての解析を加え、典型的な進行過程として、23 歳頃に発症し、15 年後の 38 歳頃に透析に導

入されるという自然経過を明らかにしえた。

今年度は IgA 腎症の疾患活動性の持続期間に注目し、疾患活動性がほぼ完全に消失し、腎機能低下が停止した「燃え尽き」状態に関して検討した。

B. 研究方法

国立佐倉病院、国立金沢病院およびその関連施設に所属する IgA 腎症例のうち、20 年以上の長期経過を追跡しえた 128 例について以下の項目について調査した。調査項目は、発症年齢、最終臨床状態（とくに血尿が消失した完全寛解と透析導入）、透析導入年齢で、ステロイド療法による修飾を除外するために、ステロイド治療を受けてい

ない症例とした。さらに、当初の尿蛋白が1.0g/日以上認め、進行性の腎機能低下を示したが、最終的に血清クレアチニンが1.3mg/dl以上の腎機能障害を残して尿蛋白が減少し、血尿が消失した症例を燃え尽き例として区別して取り扱った。

C. 研究結果

本年度は、光顕および蛍光抗体所見の両者を検討した88例が加わり、4990件の症例が集められた。このうちIgA腎症は1450例であり、その発症年齢は平均22.6±7.4歳(平均±標準誤差)で、病理学的な疾患活動性のもっとも良い指標である半月体形成率はとくに22~23歳頃の発症年齢のもっとも多い頃にピークを有した一峰性の分布を形成したことから、本症の疾患活動性は昨年の報告と同様に15~30才頃に高いものと推測された。また、58例の透析導入が確認されたが、50才以降に透析導入となった症例は6例(9%)にすぎなかった。

今回検討した代表的な燃え尽き例を図1に示した。このような燃え尽き例は128例中16例(13%)が該当した。このうち10例では図2左に示すように、1/Crの折れ線グラフは血尿が消失した燃え尽き年齢に近づくにつれてその傾きが低下し、燃え尽き後は横這いとなった(進行停止型)。一方、図2右に示した6例では血尿が消失してからも1/Crの低下速度は変化しないか、わずかに減少したにすぎず、うち2例は10年および12年後に透析に導入された(持続進行型)。

持続進行型と進行停止型との臨床上的大きな違いは2つあり、一つは高血圧であり、持続進行型では全例で拡張期血圧が

90mmHg以上であったが、進行停止型では3例(30%)と少なかった。もう一つの因子は尿蛋白量であり、進行停止型では燃え尽きにしたがって減少したが、持続進行型では尿蛋白の減少傾向はみられなかった。燃え尽き時の尿蛋白量は、それぞれ 0.8 ± 0.4 g/日、 1.3 ± 0.8 g/日と持続進行型で多い傾向がみられた。

D. 考案

昨年までの研究で、IgA腎症の典型的な進行過程として、23歳頃に発症し、15年後の38歳頃に透析に導入されるという自然経過が想定できた。本年度は、「燃え尽き」について、その臨床病理像の一部を明らかにした。すなわち、燃え尽きは、進行性の腎機能低下を示していても45才前後で中等度の腎機能障害を残したまま、血尿が消失した状態といえる。本来なら、腎機能の低下が停止するはずであるが、38%の症例では持続して腎機能が低下した。このことには高血圧や尿蛋白による尿細管障害、あるいは残存糸球体への過剰などが関与しているのではないかと考えられたが、今後さらに症例を増やして検討を行う必要がある。また、このような進行機序を仮定した場合には、ACE阻害薬や最近登場したアンギオテンシンII受容体拮抗薬の効果が期待できるものと思われる。

IgA腎症の疾患活動性が15歳頃から45歳頃までの限定されたものであれば、長期投与による副作用が問題とされるステロイド療法に関しても、疾患活動性の高い時期に限定して実施するといった治療戦略を立てられる。

E. 結論

コンピューターネットワークを利用した腎疾患データベースを作成することにより、3年目としてIgA腎症の「燃え尽き」についてその一端を解明できたものと思う。今後、さらに症例を増やして、検討を深めていきたい。

F. 研究発表

1. 学会発表

1) 小児と成人の糸球体腎炎：その異同と carry over：IgA腎症の疾患活動性からみた治療戦略、吉村光弘、木田寛、第43回日本腎臓学会学術総会ワークショップ7、名古屋（2000.5.13）

2) IgA腎症2314例のデータベースによる natural history の解析 吉村光弘、鈴木理志、川村 研、宇田川淳子、猪 芳亮、中島康代、福原吉典、佐内透 第30回 日本腎臓学会西部学術大会 岡山（2000.10.19）

3) 「IgA腎症」も年をとる とともに考える日本人の腎炎：IgA腎症、吉村光弘 第55回国立病院療養所総合医学会、東京（2000.11.9）

4) IgA腎症におけるACE阻害薬の尿蛋白減少効果について —疾患活動性とACE遺伝子型の影響— 吉村光弘、泉谷省晶、高澤和也、木田 寛 日本内科学会総会演題 639 東京国際フォーラム（1999.4.1）

5) IgA腎症におけるACE阻害薬に対する疾患活動性とACE遺伝子型の影響 H11.6.28 日本腎臓学会総会 吉村光弘、高澤和也、木田 寛（横浜）

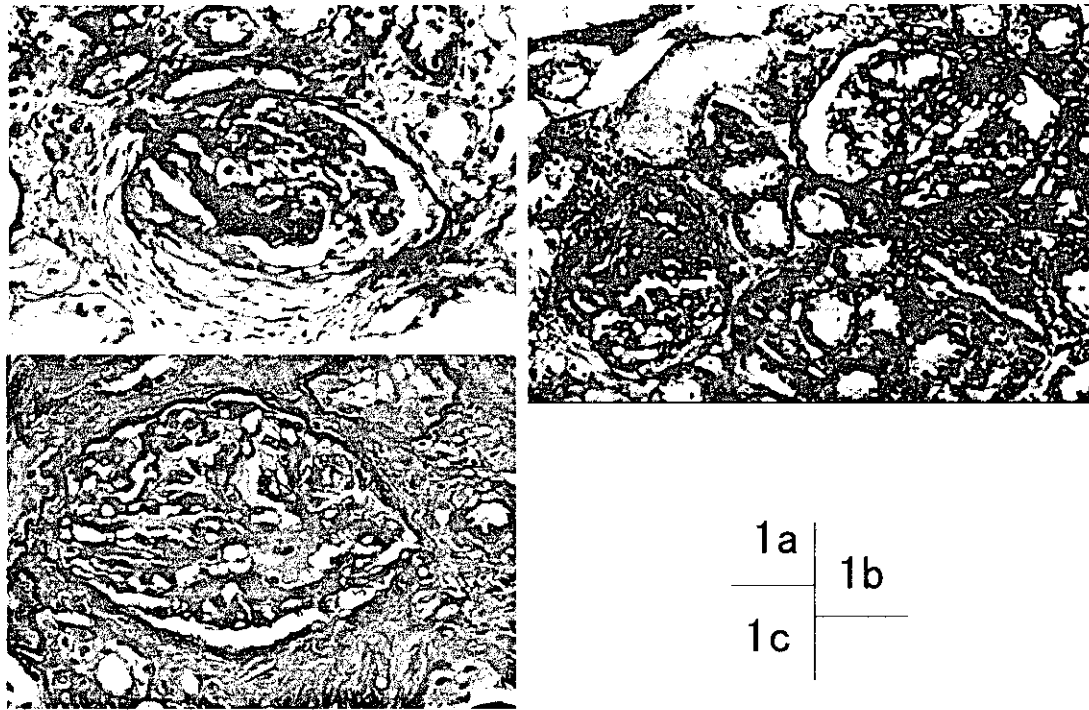


図1. IgA腎症燃え尽き例(54才女性) 図1a. の腎生検: 20%の糸球体にみられた線維細胞性半月体(34才:尿異常を発見されて2カ月後)。 図1b. Bowmann嚢との癒着および間質の細胞浸潤(36才)。 図1c. 中等度のメサンジウム基質の増殖と間質の線維化(52才)。

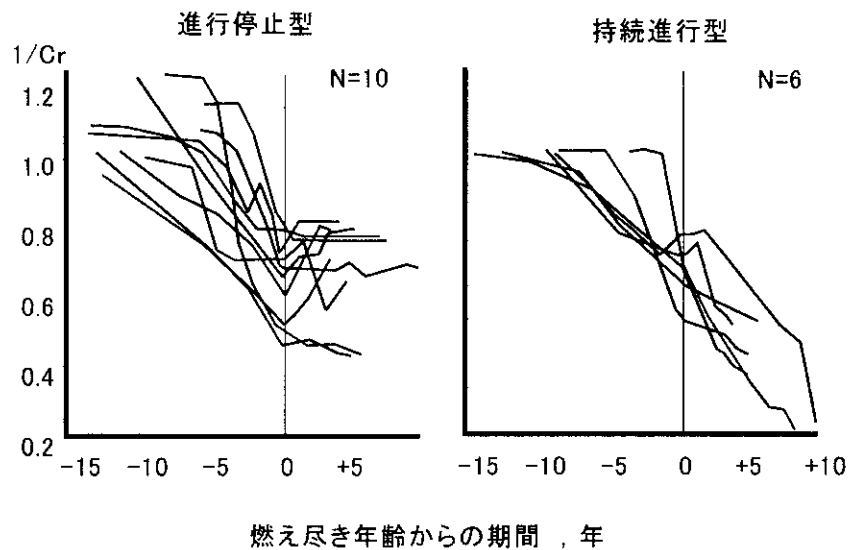


図2. 燃え尽き例の1/Crの経過: 燃え尽き後に腎機能低下が停止するタイプ(進行停止型)と、そのまま進行するもの(持続進行型)の2群に分けられた。

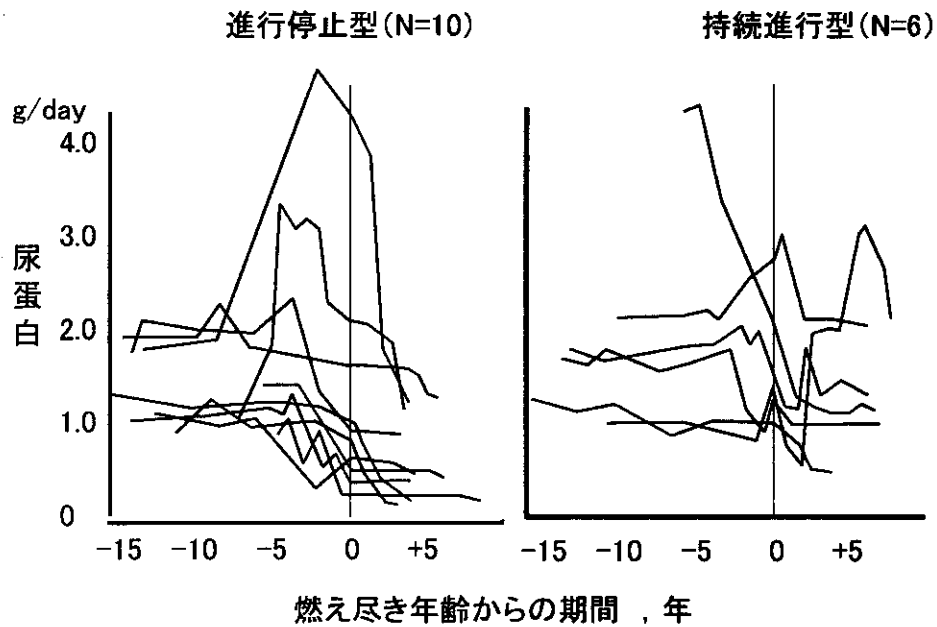


図3. 燃え尽き例の尿蛋白量の経過: 進行停止型では尿蛋白が1g以下の症例が多い

表1. 発症および燃え尽き時の臨床病理成績

	発症	燃え尽き	p
年齢	31±2 (15~48)	45±9 (26~60)	
発症からの経過年数	—	13±4	
一日尿蛋白量(g)	1.6±0.3	1.4±0.3	ns
血清Cr(mg/dl)	1.0±0.02	1.7±0.2	p<0.001
24hCcr(ml/min)	94±12	50±16	p<0.001
血尿なし(RBC 0~4/vf)	0例	16例	p<0.01
細胞性半月体*	1.7±0.4	0	p=0.016
糸球体細胞増多*	1.5±0.3	0.1±0.1	p<0.005
分節状硬化性病変*	1.0±0.3	1.3±0.3	ns
硝子化糸球体*	1.0±0.3	2.0±0.3	p=0.028
間質線維化*	0.8±0.2	1.6±0.3	p<0.05

* 0~3点: Andreoliらの方法によるscore

平成12年度 厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）腎不全予防治療指針作成

「腎不全予防治療指針作成のためのネットワーク利用による医療情報の開発に関する研究」

-腎疾患患者データベースの構築とその成果-
分担研究者 小山 哲夫 筑波大学臨床医学系内科 教授

研究要旨 腎不全予防治療指針作成のためのネットワーク利用による医療情報の開発のために、地域施設間症例登録方式による腎疾患患者データベース(DB)、大規模健診DBの利用の問題、腎専門病院を中心としたアンケート登録法による稀少疾患のDBの構築・その成果・問題点について検討するとともに、これらのDBを基に可能な限り根拠に基づき腎疾患の治療指針の作成を目指した。(1) 地域施設間症例登録方式による腎疾患患者DBの構築については、現在筑波大学とその関連グループの間で作成しているDBを中心に、集積されている各種腎疾患の予後ならびに予後規定因子、遺伝学的な背景因子の検討を行い、病理学的検討、治療効果を検討した。(2) 大規模健診DBについては、茨城県健診センターに集積されている基本検診のDBを用い、腎機能の低下を来す因子を解析し、その実態を把握するとともに、地域向けの診療指針を作成した。(3) 稀少症例の登録制によるDBは現在進行中の厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班、RPGN分科会でのアンケート調査を用いたDBを基に治療指針(案)の作成を行った。

研究協力者

室 かおり 筑波大学臨床医学系内科助手
山縣 邦弘 筑波大学臨床医学系内科講師
平山 浩一 筑波大学臨床医学系内科講師
小林 正貴 東京医大霞ヶ浦病院腎臓科
助教授
筑波腎疾患ネットワーク、茨城腎バンク、
厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究
班「RPGN分科会」

A. 研究目的

腎不全予防治療指針作成のためのネットワーク利用による医療情報の開発のために、地域施設間症例登録方式による腎疾患患者データベース(DB)、大規模健診DBの利用の問題、腎専門病院を中心としたアンケート登録法による稀少疾患のDBの構築・その成果・問題点について検討するとともに、これらのデータベースを基に可能

な限りevidenceに基づき腎疾患の治療指針の作成を目指す。

B. 研究方法

(1) 地域施設間症例登録方式による腎疾患患者DBの構築については、現在筑波大学臨床医学系 腎臓内科とその関連グループの間で作成しているDBを中心に、(2) また、大規模健診データベースについては、茨城県健診センターに集積されている老健法基本検診のDBを用い、(3) 稀少症例の登録制によるDBは現在進行中の厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班、RPGN分科会でのアンケート調査を用いたDBを基に、平成11年度はその成果、残された課題について報告した。本

年度はこの成果を基に、そのデータから得られた問題を整理し、さらに問題点を掘り下げるとともに各母集団へのfeedbackを試みる。

C. 平成12年度の成果

1) 中規模DB(つくば腎ネットワーク)(腎生検により診断が確定している症例約4600例) :

(1) 原発性糸球体腎炎に対する、各種薬剤の効果を後ろ向きおよび前向き試験で検討した。

(A)つくば腎ネットワーク関連施設よりの後ろ向き試験:

(a)IgA腎症の予後を規定する因子: 関連施設に登録されているIgA腎症735例について、腎病態、腎形態学的検討を行い、臨床的には腎生検時の蛋白尿量、腎機能が予後に極めて影響しているが判明した(表1、図1、図2)(2000年腎臓学会総会、内科学会総会で口演、投稿中)

(b)膜性腎症における免疫抑制薬の効果: 膜性腎症の治療戦略、特に膜性腎症における免疫抑制療法(アルキル化薬):

対象症例は371例で(ネフローゼ症候群232例、非ネフローゼ症候群139例)であり、全膜性腎症の腎生存率は5年97%、10年95%、15年92%であり、非ネフローゼ症候群では5年96%、10年90%、15年80%であった。アルキル化薬の副作用である骨髄抑制や性腺障害、さらに晩発性の悪性腫瘍の発生を考慮すると、その適応には慎重を有する。非ネフローゼ症候群のMNには基本的にアルキル化薬の適

応はない。ネフローゼ症候群を呈するMNの中でも、3~6ヶ月のステロイド療法に反応しない例で、1) s-Cre値が上昇している、または進行性である場合、2) ネフローゼレベルの中でも蛋白尿が高度である場合、3) 高血圧や病理学的予後不良因子(間質病変や糸球体硬化)を有する場合などのハイリスク症例が適応と考えら、その投与量はCYCでは1~2mg/kg/dayで、投与期間は3~6ヶ月を目安に投与することが考えられる。(平成12年度年腎セミナー口演)

つくば腎ネットワーク関連施設よりの前向き試験:

(a)IgA腎症に対するステロイド療法の効果についての検討:

(厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班 IgA腎症分科会のプロトコールに沿って)新規IgA腎症に対するステロイド療法とACEI/抗血小板剤療法との比較試験を現在進行中である。

(b)膜性腎症に対するシクロスポリンの効果についての検討: 膜性腎症を対象に、少量のステロイド療法群とステロイド療法+シクロスポリン療法の組み合わせで前向き試験を行い、症例を集積中である(2年目)。現在進行中

(2) 発症機序や進展悪化機序に対するな geneticなbackgroundの検討、特に進展・悪化機序に対してはNOSの多型性についての検討:

(a)Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron 4 affects

the progression of renal failure in non-diabetic renal diseases. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 14 : 455-457, 1999 : 糖尿病性腎症以外の慢性腎炎の末期腎不全に陥る危険因子として Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron 4 の多型性が関係することを報告した.

(b) Association of Missense Glu298Asp Mutation of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with End Stage Renal Disease: *Clinical Chemistry* 46:1858-1860, 2000 : Missense Glu298Asp Mutation of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene が糸球体障害の危険因子となることを報告した.

(3) 発症機序については腎炎惹起性免疫反応を規定する諸因子の解析について検討:
(a) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-related glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 14(Suppl 1) : 17-18, 1999 : MRSA 感染後腎炎の成因、病態、予後について述べた.

(b) Cytokines and T-cell responses in superantigen-related glomerulonephritis following methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nephrology Dialysis and Transplantation*(2000)15 : 1170-1174 : MRSA 感染後腎炎、高サイトカイン血症、高免疫グロブリン、TCRV β 陽性細胞の高値が認められ、その病態にスーパー抗原が

関与していることを報告した(6).

2) 大規模健診データベースについては、茨城県健診センターに集積されている老健法基本検診のデータベースよりの検討:

(a) Influence of aging, proteinuria and hypertension on renal function after mass screening of 120,000 adults.- Three year follow up. : 腎機能の尺度として血清 Cr 値を mass screening に加え、腎機能の推移に対する蛋白尿、高血圧等の影響を検討した. 血尿の腎機能低下に対する影響はなく、また女子では降圧薬による管理により高血圧群の腎機能低下が顕著に抑制されたことを報告した. (投稿中)

(b) 茨城県老健法基本検診受診者 (20 万人) を対象に、平成 5 年度～平成 11 年度までの各種危険因子をパラメーターとして腎機能の推移を検討 (投稿準備中) : 血清 Cr 値の doubling time を指標に検討し、腎機能予後は蛋白尿陽性群、高血圧群で悪化することが判明した. (表 2) (内科学会誌投稿中)

(c) 早期診断の為に診療指針を作成し、配付した. (別紙資料 1 参照: 1 冊+表 1)

(d) 現在パイロット地区を設定し、健診異常者の精査と follow up system の構築の為に、地区医師会、基幹病院等との協議を行っている.

3) 厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班、急速進行性腎炎症候群分科会と日本腎臓学会委員と合同で、非専門家向け

「急速進行性腎炎症候群の早期診断基準」、専門医向け「急速進行性腎炎症候群の診療指針」（案）をまとめ、治療指針を加え、報告した。（平成12年度厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班発表会：別紙参照：資料2：本文1+図1、2）

D. 考察

中規模、大規模、小規模の3種類のDBを作成し、目的に応じたデータベース構築の際の成果・問題点について検討した。中規模における登録法DBは有る程度の情報量とその処理が可能な統合ソフトであるfilemakerを用いて作成したが、目的とする解析に必要な情報量を何処まで規制するかによるので、項目の選定が重要なポイントにあることが判明した。しかしながら、現在の情報量を積み重ね、長期観察し、これを解析することにより、preliminaryではあるが貴重な成績が得られている。この結果、茨城県におけるIgA腎症や膜性腎症の長期予後や治療の実態について明らかにした。また、前向き対照試験が開始された。大規模データベースにおいては、地域住民へのfeed back、特に事後の管理体制、正確な診断と治療など解決すべき問題を含んでいる。本年度は茨城腎バンクを中心に「成人腎疾患の管理指導指針」を作成し医師会に配付した。現在我々は県保健福祉部や医師会を中心にパイロット地区を設定し、健診異常者の精査とfollow up systemの構築を目的に協議を行っている。稀少症例の登録制によるデータベースはデータ管理者と登録者の稀少症例の登録制によるデータベース

はデータ管理者と登録者のcommunicationの重要性が明らかになったが、集積されたデータを登録者のfeed backすることにより、より密なデータの集積が可能となり、1,000例を越す世界でもtop levelのRPGNのDB構築が可能となった。また、現在これをもとにしてRPGNの診断指針がほぼ完成した。

E. 結論

大規模、中規模、小規模の3種類のDBを作成し、目的に応じたデータベース構築の際の成果・問題点について検討した。それぞれのDBには多くの課題があり、改善に向け様々な工夫が必要であるが、かなりの成果を挙げているものと考えられるが、最大の問題点点はこれらのDBの管理を長期的に行うかについてである。少なくとも大規模DB、稀少症例DBは公的機関が責任を持ち継続することが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, Koyama A: A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. Clin Nephrol, 45(5): 281-288, 1996

Koyama A, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M, Tojo S, and the research group of progressive renal disease. Steroid therapy in IgA nephropathy in Japan. Nephrology, 3: S747-753, 1997

Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M and Members and coworkers of the research group on progressive renal disease. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. Am J Kidney Dis. 29 : 526-532, 1997

小山 哲夫、小林 正貴、五十嵐雅哉「一次性糸球体腎炎」の予後調査厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班、平成6年度業績集7-10頁、平成7年3月

小山 哲夫、小林 正貴、五十嵐雅哉：
IgA腎症における診断、経過観察、治療法に関する研究。厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班、平成7年度業績集6-8頁、平成8年3月

小山 哲夫、槇野博史、二瓶 宏、有村義宏、木田 寛、山口直人、小林 正貴、室 かおり：「症例報告からみた急速進行性腎炎症候群」厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班 平成8年度業績集77-83頁、平成9年3月

小山 哲夫、小林 正貴、楊 景堯、室 かおり、菊池 修一、筑波腎疾患ネットワーク「急速進行性腎炎症候群からみたMRSA関連腎炎」厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班 平成8年度業績集84-92頁、平成9年3月

石田久美子、石田裕、入江ふじこ、大場正二、小山哲夫、成田光陽：地域住民健診時

の尿所見と血清クレアチニン値の検討 腎と透析42：521-526、1997

小山 哲夫他：症例報告からみた急速進行性腎炎（RPGN）症候群。厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班 平成8年度研究業績 77-83, 1997

小山 哲夫他：急速進行性腎炎症候群（全国アンケート調査）の研究。厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班 平成9年度 研究業績 47-62, 1998

厚生省パンフレット：平成10年度 厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班

厚生省CD-ROM版：平成7年度（1995年度）報告書抜粋 監修 厚生省保健医療局エイズ疾病対策課

厚生省CD-ROM版：平成8年度厚生省特定疾患調査研究事業 研究報告書（CD-ROM版）

石田尚志他：腎疾患の生活指導・食事療法に関するガイドライン。日本腎臓学会誌 39: 1-37, 1998

小山 哲夫他：急速進行性腎炎症候群（全国アンケート調査）の研究。厚生省特定疾患平成10年度 研究業績 27-41, 1999

小山 哲夫他：急速進行性腎炎症候群（全国アンケート調査）の研究。厚生省特定疾

- 患平成11年度 研究業績 66-88, 2000
- 4 affects the progression of renal failure in non-diabetic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2898-2902, 1999
- Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, Koyama A: A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol*, 45: 281-288, 1996
- Association of Missense Glu298Asp Mutation of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with End Stage Renal Disease: *Clinical Chemistry* 46:1858-1860, 2000
- Ishida K, Ishida H, Mnarita M, Sairenchi Y, Saito Y, Fukutomi H, Takahashi H, Yamagata K, Koyama A: Influence of aging, proteinuria and hypertension on renal function: Three-year follow up after mass screening of 120,000 adults. (submitted)
- Kobayashi M., Koyama A. : Methycillin-resistant *Staphylococcus aureus*-related glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 14(Suppl 1) : 17-18, 1999
- Shigematsu H, Yamaguchi N, Koyama A: Glomerulointerstitial events in rapidly progressive nephritic syndrome, with special reference to histologic grade and stage on the renal lesions. *Clin Exp Nephrol* 2: 330-338, 1998
- Yamagata K, Tomida C, Umeyama K, Urakami K, Ishizu T, Hirayama K, Gotoh M, Iitsuka T, Takemura K, Kikuchi H, Nakamura H, Kobayashi M, Koyama A and Tsukuba Renal Disease Research Network: Prevalence of Japanese dialysis patients with an A-to-G mutation at Nucleotide 3243 of the mitochondrial tRNA Leu(UUR) gene. *EDTA (2000)* 15:385-388
- Research group on progressive chronic renal disease (Koyama A et al.) : Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1,850 biopsied cases. *Nephron* 82: 205-213, 1999
- Keigyoh Yoh, M.Kobayashi, N. Yamaguchi, K. Hirayama, T. Ishizu, S. Kikuchi, S. Iwabuchi, K. Muro, S. Nagase, . Oyagi, M. Kondoh, K. Takemura, K. Yamagata, A. Koyama. : Cytokines and T-cell responses in superantigen-related
- Wang Y, Kikuchi S, Suzuki H, Nagase S, Koyama A: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron