

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

進行性腎障害に関する調査研究

平成 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 富野 康日己

平成 18 (2006) 年 3 月

進行性腎障害に関する調査研究班（平成17年度）

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	富野 康日己	順天堂大学医学部腎臓内科	教 授
分担研究者	遠藤 正之	東海大学医学部腎代謝内科	助 授
	川村 哲也	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	助 授
	小山 哲夫	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系内科	教 授
	斉藤 喬雄	福岡大学医学部第四内科	教 授
	西村 裕之	桐蔭横浜大学工学部人間科学工学センター	教 授
	林 松彦	慶應義塾大学医学部内科	助 授
	東原 英二	杏林大学医学部泌尿器科	教 授
研究協力者	有村 義宏	杏林大学医学部第一内科	助 授
	五十嵐 辰男	千葉大学フロンティアヘルス工学研究開発センター手術・生体機能支援機器研究部門	教 授
	今井 裕一	愛知医科大学腎臓・膠原病内科	教 授
	岩野 正之	奈良県立医科大学第一内科	講 師
	片渕 律子	原三信病院附属呉服町腎クリニック	院 長
	香村 衡一	国立千葉東病院泌尿器科	医 長
	北村 博司	国立病院機構千葉東病院臨床研究センター免疫病理研究部病理研究室	室 長
	木村 健二郎	聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科	教 授
	佐々木 成	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医学部腎臓内科学	教 授
	佐藤 博	東北大学医学部腎・高血圧・内分泌科	講 師
	柴田 孝則	昭和大学医学部腎臓内科	助 授
	下田 耕治	慶應義塾大学医学部動物実験センター	専任講師
	城 謙輔	国立病院機構千葉東病院臨床研究センター免疫病理研究部	部 長
	須藤 博	東海大学医学部総合内科	講 師
	高市 憲明	虎の門病院腎センター内科	部 長
	土谷 健	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター内科	講 師
	西 慎一	新潟大学医学部血液浄化療法部	助 授
	新田 孝作	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター内科	教 授
	服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科	教 授
	浜崎 智仁	富山医科薬科大学和漢薬研究所臨床科学研究部門	教 授
	細谷 龍男	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	教 授
	堀江 重郎	帝京大学医学部泌尿器科	教 授
	堀越 哲	順天堂大学医学部腎臓内科	助 授
	本田 雅敬	東京都立八王子小児病院	副院長
	横野 博史	岡山大学大学院医歯薬学総合研究所医学部腎免疫内分泌代謝内科	教 授
	松本 紘一	日本大学医学部内科学講座腎臓内分泌内科部門	教 授
	御手洗 哲也	埼玉医科大学総合医療センター第四内科	教 授
	宮崎 正信	長崎大学医学部第二内科	助 授
	武曾 恵理	田附興風会医学研究所 北野病院腎臓内科	部 長
	横山 仁	金沢大学医学部附属病院腎臓内科	助 授
吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科	教 授	
吉村 吾志夫	昭和大学藤が丘病院腎臓内科	助 授	
吉村 光弘	金沢医療センター内科	医 長	
頼岡 徳在	広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御医科学講座	助 授	
若井 建志	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部	研究員	
和田 隆志	金沢大学医学部附属病院腎臓内科	講 師	
事務局	木原 正夫	順天堂大学医学部腎臓内科	医 師
	泉田 江利	〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 TEL: 03-5802-1065 / FAX: 03-3813-1183	
経理事務担当者	川鍋 謙一	順天堂大学医学部財務部財務課 TEL: 03-5802-1013 / FAX: 03-3814-7820 e-mail: kawanabe@med.juntendo.ac.jp	

(敬称略)

# 目 次

## 平成17年度研究班構成員名簿

### I. 総括研究報告

進行性腎障害に関する調査研究	富野 康日己	.....	1
----------------	--------	-------	---

### II. 分担・各個研究報告

#### A. IgA腎症分科会

1. IgA腎症における多施設共同研究(分担研究報告)	川村 哲也	.....	7
2. IgA腎症における組織傷害度と治療成績:Coxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析	片渕 律子	.....	24
3. 脂肪酸結合蛋白(L-FABP)は、IgA腎症を含む腎疾患の進行に重要な間質尿細管障害(TID)の進行を抑制する	木村 健二郎	.....	27
4. WKYラット実験的腎障害に対するアジュバントの影響	柴田 孝則	.....	31
5. 小児IgA腎症のパラダイムシフト	服部 元史	.....	34
6. IgA腎症における尿細管間質の線維化には肥満細胞由来キマーゼ非依存性のアンジオテンシン II 合成系が関与している	堀越 哲 他	.....	36
7. アドリアマイシン腎症におけるエリスロポエチンの腎保護効果の検討	宮崎 正信	.....	39
8. IgA腎症に対するACEi/ARBの尿蛋白減少効果に影響する因子について	吉村 光弘	.....	43

#### B. 急速進行性糸球体腎炎分科会

1. 『急速進行性腎炎症候群の診療指針』改訂にむけて	小山 哲夫	.....	53
2. MPO-ANCA関連腎炎の非活動期におけるMPO-ANCA値再上昇の意義に関する研究	有村 義宏 他	.....	62
3. 当科における急速進行性腎炎症例に対するアフレルシス治療の選択 - 施行例 vs 未施行例の比較検討から -	新田 孝作 他	.....	67
4. 抗GBM抗体型急速進行性糸球体腎炎の臨床像の検討	榎野 博史 他	.....	71
5. ANCA関連血管炎に対するγグロブリン大量療法～臨床症例のまとめと、前期第II相試験の進捗状況～	武曾 恵理 他	.....	76
6. 半月体形成性腎炎におけるhigh mobility group box chromosomal protein (HMGB)-1の関与	和田 隆志 他	.....	85

#### C. 難治性ネフローゼ症候群分科会

1. 難治性ネフローゼ症候群の診療指針改訂に向けた多施設共同試験実施状況と薬物血中濃度モニタリング	斉藤 喬雄	.....	93
2. ループス腎炎における糸球体病変に対するフラクタルカイン発現およびCD16陽性単球浸潤の関与	岩野 正之 他	.....	100
3. 尿蛋白関連サイトカインによるヘパラン硫酸硫酸転移酵素の発現変化	佐藤 博 他	.....	103
4. 膜性腎症(MN)における肥満の影響	西 慎一 他	.....	105

5. 小児難治性ネフローゼ症候群の多施設共同研究	本田 雅敬	他	111
6. ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者へのシクロスポリンA併用の有用性	松本 紘一	他	115
7. Single Centerにおけるネフローゼ症候群の実態調査	御手洗 哲也	他	118
8. 膜性腎症における電顕所見と予後に関する前向き研究	横山 仁	他	121
9. 糸球体基底膜のグリコサミノグリカンとタンパク透過性に関する検討	吉村 吾志夫	他	125
10. 抗Thy-1.1腎炎進展におけるSTAT3シグナルの関与	頼岡 徳在		127
<b>D. 多発性嚢胞腎分科会</b>			
1. イコサペント酸による常染色体優性多発性嚢胞腎の治療	東原 英二		131
2. 常染色体優性多発性嚢胞腎に対するCockcroft & Gault式を用いたクレアチニンクリアランス値の妥当性について	奴田原 紀久雄	他	134
3. 多発性嚢胞腎における嚢胞発育様式の数量化と腎機能の検討	五十嵐 辰男	他	137
4. 多発性嚢胞腎(ADPKD)に伴う肝嚢胞への嚢胞穿刺硬化療法	香村 衡一		146
5. 塞栓術を受けた多発性嚢胞腎患者の生命予後に及ぼす因子の検討	乳原 善文	他	148
6. 多発性嚢胞腎組織の遺伝子profileの検討	土谷 健	他	151
7. イコサペント酸による常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎の治療	浜崎 智仁		154
8. 嚢胞腎患者における高分子アディポネクチンの測定	花岡 一成		161
9. ADPKDにおけるイコサペント酸の脈波伝播速度に対する影響	堀江 重郎	他	164
<b>E. 遺伝子操作動物による進行性腎障害疾病モデル開発に関する研究班</b>			
遺伝子操作動物による進行性腎障害疾病モデル開発に関する研究	林 松彦	他	167
<b>F. 疫学に関する調査研究班</b>			
1. IgA腎症予後調査10年目	遠藤 正之	他	175
2. 慢性腎疾患(CKD)患者の動脈硬化(arterial stiffness)	遠藤 正之	他	177
3. IgA腎症に対する口蓋扁桃摘出とステロイドパルス療法の検討	今井 裕一	他	180
<b>G. 難病特別研究班</b>			
全身性自己免疫疾患の遺伝的背景:Fcgr2b遺伝子の関与	西村 裕之		183
研究成果の刊行に関する一覧表			189

# 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

「進行性腎障害に関する調査研究」

主任研究者 富野 康日己  
順天堂大学医学部腎臓内科教授

研究要旨

本研究班では、進行性腎疾患のなかで患者数の多いIgA腎症、急速進行性糸球体腎炎（RPGN）、難治性ネフローゼ症候群および多発性嚢胞腎（ADPKD）の4疾患について、調査研究をすすめてきた。この研究は、全国の腎臓専門医と一般臨床医に有益な診療指針を提供し、年々増加する末期腎不全による透析療法への進展阻止を目的とする。そのためには全国調査による患者データベースを拡充し、エビデンスに基づいた重症度分類や治療指針を作成する必要がある。現在、各分科会において多施設による共同研究を継続しているが、有効な治療法確立のためにはさらなる症例登録が必要であり、全国の医療機関に積極的に参加を呼びかけている。さらにエビデンス確立のためには、精度の高い臨床疫学研究が必須であり、疫学調査班を設け患者の実態を把握するとともに各疾患についてこれまで集積されたデータベースをさらに拡充し、それぞれの臨床経過と治療成績を検討することにより、診断基準や治療指針の見直しを行う予定である。また、遺伝因子や環境因子などの多因子疾患である進行性腎疾患における発症機序の解明と治療法の確立のために、昨年度から設けた難病特別研究班では遺伝因子の解明を継続している。今年度より遺伝子操作動物による進行性腎障害疾病モデル開発に関する研究班と合併した。進行性腎障害に対する新規治療薬の開発が遅れている要因の一つに良い実験動物モデルがないという現状をふまえ、臨床成績と密着した疾病動物モデルの開発を行う。臨床研究班と合同で研究をすすめることにより、臨床と密接な疾病モデル動物が作成され、これまで治療開発の遅れている進行性腎障害の分野に画期的な進歩がもたらされることが期待される。

分担研究者

遠藤正之（東海大学医学部腎代謝内科）  
川村哲也（東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科）  
小山哲夫（茨城県立医療大学）  
斉藤喬雄（福岡大学医学部第四内科）

西村裕之（桐蔭横浜大学工学部人間科学工学  
センター）  
林松彦（慶応義塾大学医学部内科）  
東原英二（杏林大学医学部泌尿器科）

## A. 研究目的

IgA 腎症・急速進行性糸球体腎炎・難治性ネフローゼ症候群・多発性嚢胞腎の4疾患について、既存の診療指針の再評価する。さらに疫学研究、臨床試験を行い新たなエビデンスを確立し、診療指針の改訂を行う。また、遅れている進行性腎障害に対する新規治療薬の開発に寄与するため、臨床成績と密着した疾病動物モデル開発を行う。全国の腎臓専門医と一般臨床医に有益な診療指針を提供し、年々増加する末期腎不全による透析療法への進展阻止を目的とする。

## B. 研究方法

### 1. IgA 腎症分科会

①「IgA 腎症におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の腎保護作用に関する多施設共同研究」

高血圧を伴う IgA 腎症におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) とアンジオテンシン (ACE) 阻害薬の腎保護作用を比較検討する。スクリーニング期間の最終時点で、基準を満たす患者をインターネットのホームページ上で登録し、最小化法によりそれぞれの投与群に無作為に割付ける。血圧、一日尿蛋白排泄量、クレアチニンクリアランス (Ccr)、血清クレアチニン (Cr) 値、血漿レニン活性 (PRA)、血漿アルドステロン濃度 (PAC) の推移と安全性 (副作用発現や投与中止の頻度) を3年間観察し2群間で比較する。

②「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向きおよび前向き多

施設共同研究」

現行の予後分類の判定基準となっている各腎病理所見が腎機能予後といかに関連するか、また各種治療法にいかに関連するかを明らかにし、IgA 腎症診療指針における予後判定基準のブラッシュアップを図る。本試験への参加同意を得られた患者が一定数集積されたら臨床背景を登録用紙に記載し、登録センターに E-mail にて送付する。症例登録の確認と病理総括研究協力者への腎生検組織標本を送付する。解析が終了したら腎生検組織標本は返却される。

③「IgA 腎症に対する扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同研究」

最小化法により、扁桃摘出+ステロイド群とステロイド単独群 (扁桃非摘出) に無作為に振り分ける。目標は各々40例、観察期間を1年間とし、その後追跡調査を行っていく。

### 2. 急速進行性糸球体腎炎分科会

全国の主要腎疾患診療施設に対し、アンケート調査により、平成元年以降の RPGN 症例の実態調査を行う。アンケート調査をデータベース化し、我が国の RPGN 症例の病型、臨床症状、検査所見、治療内容、予後を検討する。

### 3. 難治性ネフローゼ症候群分科会

難治性ネフローゼ症候群の診療指針改訂のために、プレドニゾロン (PSL) とシクロスポリン (CyA) 併用療法および PSL とミゾリビン (MZR) 併用

療法の多施設共同試験を実施している。本調査研究班に所属する内科施設をはじめ研究に賛同する施設への参加を呼びかけ、それぞれの施設での倫理委員会あるいは臨床研究審査委員会での承認のもとに、WEB サイトにおける症例の登録を実施している。

#### 4. 多発性嚢胞腎分科会

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対して、 $\omega$  3 不飽和脂肪酸であるイコサペント酸 (商品名エパデル : EPA) に嚢胞増大抑制効果と腎保護作用があるかを 2 年間にわたり前向き無作為に検討する。

#### 5. 疫学調査班

IgA 腎症の腎機能予後を予測することを目的に、1995 年の全国疫学調査で把握された患者について予後調査を実施する。

#### 6. 遺伝子操作動物による進行性腎障害疾病モデル開発に関する研究班

組織特異的に遺伝子発現をコントロールする仕組みとして、Cre-loxP システムを用いて腎疾患に重要と考えられる遺伝子を特定のネフロンに過剰発現したマウスを作製し、腎疾患の研究のためのモデルマウスを作製する。

#### 7. 難病特別研究班

遺伝的多因子が関与する SLE モデル、(NZB x NZW)F1 マウスにおいて、自己寛容破綻に密接に関連すると考

えられる量的表現型に着目し責任遺伝子の連鎖解析を行う。

### C. 結果および考察

#### 1. IgA 腎症分科会

① 現在、所属の倫理委員会または治験審査委員会 (IRB) によって本研究のプロトコールが承認された施設は 20 施設、登録患者数は 38 例 (ARB 群 20 例、ACE 阻害薬群 18 例) である。

Ccr、血清 K 値については全期間に渡って両群間に有意な差は認められなかった。一方、1 日尿蛋白排泄量は治療後 9、12、15、18 ヶ月で、バルサルタン群はエナラプリル群に比べ有意な尿蛋白減少が観察された。PRA は両群ともに治療後に上昇したが、両群間に有意な差は認められなかった。PAC は両群ともに治療後に低下したが、エナラプリル群では治療前に比し有意差は認められず、バルサルタン群では治療後 2、6、12 ヶ月で治療前に比べ有意な低下が認められた。今後も更に登録症例数を増やす予定である。

② 後ろ向きおよび前向き研究の症例登録は今年度から開始しており、患者登録数が少なく、予後の解析が困難な状況である。多施設に参加を呼びかける。

③ 現在、所属の倫理委員会または治験審査委員会 (IRB) によって本研究のプロトコールが承認された施設は 8 施設である。今後さらに登録患者数を増やすため、各施設に参加を呼びかける。

## 2. 急速進行性糸球体腎炎分科会

本年度は新たに 195 名（2006 年 1 月末日現在）が登録され、総計 1535 例の RPGN 症例が集積された。MPO-ANCA 単独陽性例が 56.9%を占め、他のマーカー同時陽性例を含めると RPGN 症例の 63.0%が MPO-ANCA 陽性であった。死亡患者の死亡原因における感染症の比率は、2002 年以降の症例でも死亡患者の 63.6%が感染症であり、日和見感染には引き続き十分な注意が必要であることが明らかにされた。今後はさらにこれまでのアンケート調査その他の知見を加えて、診療指針の改訂作業を進める予定である。

## 3. 難治性ネフローゼ症候群分科会

PSL と CyA 併用療法および PSL と MZR 併用療法の多施設共同試験においては、予定の期限内に目標の登録症例に達するのは難しい状況であるが、目標達成の努力する必要がある。また、CyA や MZR の至適投与法を決定するためには、多くの症例で TDM を実施する必要性が明らかにされた。

## 4. 多発性嚢胞腎分科会

嚢胞の増大抑制効果を介して、腎機能に対して保護作用を発揮すると考えられたが、今回の調査では腎機能保護作用は認められなかった。ADPKD において腎容量ないし腎嚢胞の容量と腎機能(Ccr)が反比例することが知られている。全症例の最終的な生化学検査データの集積と腎容量の変化のデータを検討し、最終結論を出す予定

である。

## 5. 疫学調査班

患者個人票の郵送は 2005 年 9 月より開始した。2006 年度にデータ解析を行い、わが国における IgA 腎症患者の予後と進行因子を明らかにする。

## 6. 遺伝子操作動物による進行性腎障害疾病モデル開発に関する研究班

Cre-LoxP システムを用いたいくつかのトランスジェニックマウスを作製し、ファウンダーマウスを得た。このなかから、実験に用いるためのラインを数ラインに絞り込み、交配によりモデルマウスの作製を行う予定である。

## 7. 難病特別研究班

Lupus 腎炎を示す全身性自己免疫疾患モデルである New Zealand 系マウスにおいて、*Fcgr2b* 遺伝子の発現制御の異常が自己寛容の破綻に重要な役割を果たしていることが示された。

## D. 結論

各分科会において、難治性疾患を克服するために、精力的な研究活動を行ってきた。しかし、臨床治験については、倫理面の問題を解決するために、全研究施設において倫理委員会および、それに相当する審査委員会の承認を得る必要があり、登録症例数を増やすのに時間を費やすこととなった。エビデンス確立に必要な症例数を得るために、学会・講演会・web site での

告示などの方法で、積極的に全国の医療機関に参加を呼びかけたい。

#### E. 健康危険情報

本研究班では、各分科会ともに合併症・偶発症などの有害事象が発生した場合には、担当医師の判断により被験薬の減量または投与の中止を行い、適切な治療に切り換えることを徹底している。また、患者の健康被害に関する情報をインターネットのホームページ上に報告するなど、迅速に対応できるようなシステムをとっている。現在までのところ、重大な副作用の報告例はなく、患者の健康は守られていると考えられる。

#### F. 知的所有権の出現登録状況

特になし

IgA 腎症分科会  
分担・各個研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

進行性腎障害に関する調査研究

IgA 腎症分科会分担研究報告書

「IgA 腎症における多施設共同研究」

分担研究者 川村 哲也

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

研究要旨

IgA 腎症分科会では、平成 15 年度より「IgA 腎症におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の腎保護作用に関する多施設共同研究」を開始し、平成 17 年度より「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向きおよび前向き多施設共同研究」および「IgA 腎症に対する扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同研究」を開始した。以下にこれら多施設共同研究の概要と進捗状況を記す。今後も登録患者数の増加のために、本研究班の分担研究者および研究協力者の各施設をはじめ、全国の多数の施設にご参加を呼びかけたい。

【IgA 腎症におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の腎保護作用に関する多施設共同研究】

A. 研究目的

高血圧を伴う IgA 腎症における ARB、バルサルタンの腎保護作用を、ACE 阻害薬、エナラプリルと比較することを目的とする。

B. 研究方法

1. 対象

患者の登録基準は、1) 腎生検にて確定診断を受けている 16 歳～75 歳の IgA 腎症患者で、尿蛋白が 0.5 g/日以上かつ血清 Cr 値が 3.0 mg/dl 以下の患者（但し 3.0 mg/dl 以上の患者でも主治医が試験への参加が可能と判断す

れば登録することができる）、2) 収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上で正常高値血圧または高血圧と診断され、未だ降圧薬の投与を行っていない患者、または ARB および ACE 阻害薬以外の降圧薬を投与中の患者、3) スクリーニング期間（-8 週～0 週）において、降圧薬未投与の患者では収縮期血圧 130～159 mmHg かつ拡張期血圧 85～99 mmHg の軽症高血圧患者、ARB および ACEI 以外の降圧薬を投与中の患者では収縮期血圧 159 mmHg 以下または拡張期血圧 99 mmHg 以下の患者（正常血圧にコントロールされている患者を含む）とする。

## 2. 方法

スクリーニング期間の最終時点で、上記の基準を満たす患者をインターネットのホームページ上で登録し、最小化法によりバルサルタン群もしくはエナラプリル群のいずれかに無作為に割付ける。その後、バルサルタン群は 80 mg/日より、エナラプリル群は 5 mg/日より投与を開始する。以後、血圧、一日尿蛋白排泄量、クレアチニンクリアランス(Ccr)、血清クレアチニン(Cr)値、血漿レニン活性(PRA)、血漿アルドステロン濃度(PAC)の推移と安全性(副作用発現や投与中止の頻度)を3年間観察し2群間で比較する。

## 3. 評価項目

### 1) 一次評価指標

Ccr の変化率、1/血清 Cr 値の勾配(1/Cr vs time)、一日尿蛋白排泄量の変化率

### 2) 二次評価指標

イベント(血清 Cr 値の基礎値からの2倍増、Ccr の基礎値からの50%低下、透析導入)の発生率、PRA、PAC の変化率、高カリウム血症の出現頻度、認容性(投与中止例の頻度)

(研究の倫理面への配慮)

試験の実施、症例記録報告、取扱い等においては、患者氏名を研究症例番号により匿名化し、患者情報の機密保持について十分に配慮する。

本研究ではスクリーニング期間中、正常血圧にコントロールされている患者群が登録される可能性がある為、試験薬投与後の過度の血圧下降に伴

う合併症・偶発症などの有害事象が発現する可能性がある。有害事象が発現した場合は、担当医師の判断により被験薬の減量または投与の中止を行い適切な治療に切り換える。

## C. 結果

平成16年12月25日現在で、所属の倫理委員会または治験審査委員会(IRB)によって本研究のプロトコールが承認された施設は20施設、登録患者数は38例(バルサルタン群20例、エナラプリル群18例)である。

表1、2、3はベースラインにおける患者背景を両群で比較したものであるが、いずれの臨床的背景においても両群間で有意差は認められていない。治療開始後の血圧、Ccr、1日尿蛋白排泄量、血清カリウム値、PRA、PACの推移をそれぞれ図1、2、3、4、5、6に示した。治療開始後2年間の血圧の推移については、バルサルタン群では収縮期および拡張期血圧とも、投与後2、4、6、9、12、15、18、21、24、27ヶ月において治療前に比し有意に低下し、エナラプリル群では収縮期血圧が投与後4、6、9、12、18ヶ月において、拡張期血圧が6、9、12、15、18、21、24ヶ月において、いずれも治療前に比し有意に低下した。両群間における降圧度の比較では、収縮期血圧については投与後2ヶ月および15ヶ月目で、また拡張期血圧については治療後2ヶ月目で、バルサルタン群においてエナラプリル群に比し有意な低下が認められた。Ccr、血清K値について

は全期間に渡って両群間に有意な差は認められなかった。一方、1日尿蛋白排泄量はバルサルタン群では治療後4、15、18、21、24ヶ月においていずれも治療前に比し有意に減少したが、エナラプリル群では治療後4ヶ月を除き有意な減少はみられず、治療後9、12、15、18ヶ月で、バルサルタン群においてエナラプリル群に比し有意な尿蛋白減少が観察された。PRAは両群ともに治療後に上昇したが、両群間に有意差は認められなかった。PACは両群ともに治療後に低下したが、エナラプリル群では治療前に比し有意差は認められなかったのに対し、バルサルタン群では治療後2、6、12ヶ月で治療前に比し有意な低下が認められた。両群ともに、経過中PACの明らかな再上昇（ブレイクスルー）は認められなかった。

図7に各群における中止・脱落例の割合を示す。エナラプリル群では18例中9例(50%)に、バルサルタン群では20例中3例(15%)に中止・脱落例がみられている。中止・脱落の理由は、エナラプリル群では6例(67%)が咳嗽のため、2例が患者の中止希望のため、1例が来院中止のためであり、バルサルタン群では1例が過度の降圧によるふらつきのため、2例が患者の中止希望のためであった。

#### D. 考察

平成17年12月25日現在、登録患者数は38例（バルサルタン群20例、エナラプリル群18例）と少なく、さ

らにエナラプリル群では18例中9例が主として咳嗽のために試験中止されたため、解析可能な症例が十分に集積されていないのが現状である。種々の臨床的なパラメーターのうち、尿蛋白減少作用については、バルサルタン群では平均60%以上の尿蛋白減少率を示したのに対して、エナラプリル群では平均30%~40%に留まっていたことから、両者の抗蛋白尿効果に差がある可能性も示唆された。今後は、さらに登録症例を増やして解析できるよう、本研究への参加ならびに患者登録を全国の多くの施設に呼びかけた。

#### 【IgA腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向きおよび前向き多施設共同研究】

##### A. 研究目的

現行の「IgA腎症診療指針」では、IgA腎症患者の予後分類は腎生検光顕組織所見に基づいて行われ、糸球体硬化率と間質の線維化（慢性病変）の程度が予後判定に重要とされている。一方、他の慢性病変であるメサンギウム基質増加、ボウマン嚢との癒着や、急性病変であるメサンギウム細胞増殖、細胞性・線維細胞性半月体の程度は糸球体硬化と並列的に扱われており、また半月体形成も細胞性・線維細胞性と線維性の差別化はなされていないのが現状である。これらの腎病理所見のうち、糸球体の急性病変はステロイド治療によって改善しうることから、個々の腎病理所見と予後の関連には

治療の影響も考慮する必要がある。そこで、現行の予後分類の判定基準となっている各腎病理所見が腎機能予後といかに関連するか、また各種治療法にいかに関与するかを明らかにし、IgA 腎症診療指針における予後判定基準のブラッシュアップを図ることを本研究の目的とした。

## B. 研究方法

### [後ろ向き多施設共同研究]

#### 1. 対象

- 1) 腎生検にて IgA 腎症と診断されている症例
- 2) 原則として本研究への登録に文書による同意が得られる症例
- 3) 透析移行例あるいは腎生検後 5 年以上経過を観察し得た症例
- 4) 初回ならびに経時的腎生検標本の検討・解析が可能な症例
  - a) 糸球体数 10 ヶ以上
  - b) 原則として PAS、HE、Masson (又は Azan)、PAM 染色を必須とする。
- 5) 腎生検以後の治療内容(PSL、RA 系阻害薬の使用など)が明らかな症例

#### 2. 方法

##### 1) 症例の選択

症例の選択に際しては、予後判定基準における群間の偏りを少なくするため、各施設における目標症例 (50 例) のおおよその内訳を、予後良好群 10 例、比較的予後良好群 15 例、比較的予後不良群 15 例、予後不良群 10 例とする。また目標症

例数 50 例のうち透析移行例を 10 例程度含むことが望ましい。

##### 2) 同意書の取得

選択基準を満たすと考えられる症例に対して所定同意書を担当医師が取得する。透析症例等の場合、担当医師あるいは担当医師から委任された代理説明医師による口頭による同意の取得も可とする。

##### 3) 症例の登録

本試験への参加同意が得られた患者が一定数 (例えば 10 症例) 集積されたら、これらの症例の臨床的背景を登録用紙に記載し、登録センターに E-mail にて送付する。

##### 4) 症例登録の確認と病理統括研究協力者への腎生検組織標本の送付

登録センターにおいて各症例が選択基準を満たすことが確認できれば、症例研究番号、生年月、性別が記載された登録患者リストと臨床記載用紙が各施設に E-Mail にて送付される。各参加施設は登録患者リストに各登録患者の病理標本番号、染色の種類と枚数を記入し、腎生検標本とともに病理統括研究協力者に郵送する。

##### 5) 登録センターへの登録患者リストと臨床データの送付

各参加施設は臨床記載用紙 (FileMaker Pro version 7.0) に臨床データを記入し、病理統括研究協力者に送付した登録患者リストとともに登録センターまで E-Mail にて送付する。

6) 病理統括研究協力者からの腎生  
検組織標本の返却

解析が終了した腎生検標本は  
直ちに各研究参加施設に返却さ  
れる。最長2ヶ月間の預かり期間  
とする。

3. 目標症例数および登録期間

目標症例総数 500 例：予後良好群  
100 例、予後比較的良好群 150 例、予  
後比較的不良群 150 例、予後不良群  
100 例、(透析移行例 100 例)

各参加施設目標症例数 50 例：予後  
良好群 10 例、予後比較的良好群 15  
例、予後比較的不良群 15 例、予後不  
良群 10 例、(透析移行例 10 例)

登録期間：2005 年 4 月 1 日～2006  
年 3 月 31 日 (2006 年 9 月 30 日まで 6  
ヶ月間の期間延長を予定)

(研究の倫理面への配慮)

1. 患者の同意

担当医師は研究の開始に先立ち、患  
者に下記の内容について説明文書を  
示して十分な説明をした後、研究に参  
加する場合は自由意志により患者本  
人(18 才未満の場合は本人と保護者)か  
ら文書による同意を得る。

2. 患者のプライバシー保護

研究の実施にあたっては症例研究  
番号により連結可能な匿名化を行い、  
臨床データなどの取り扱い等におい  
ては、患者情報の機密保持について十  
分考慮する。

[前向き多施設共同研究]

1. 対象

- 1) 腎生検にて新たに IgA 腎症と診断  
された症例。
- 2) 本研究への登録に文書による同  
意が得られる症例。
- 3) 腎生検標本の検討・解析が可能な  
症例。
  - a) 糸球体数 10 以上 (GS も含  
む)。
  - b) 原則として PAS、HE、Masson  
(又は Azan)、PAM 染色を必須  
とする。

2. 方法

1) 同意書の取得

登録基準を満たす症例に対し  
て所定同意書を担当医師が取得  
する。

2) 症例の登録

腎生検により新たに IgA 腎症と  
診断され上記の登録基準をみた  
す症例は診断後 6 ヶ月以内に登録  
用紙を登録センターに E-mail で  
送付する。

3) 症例登録の確認と病理統括研究  
協力者への腎生検組織標本の送付

登録センターにおいて、症例登録  
に問題がないと判断されれば、症例  
研究番号、生年月、性別が記載され  
た症例登録確認書が各施設に  
E-mail にて送付される。各参加施設  
は、症例登録確認書に各登録患者の  
病理標本番号、染色の種類と枚数を  
記入し、これとともに患者の腎生検  
組織標本を、千葉東病院臨床研究セ  
ンター免疫病理研究部に送付する。

#### 4) 観察項目

##### a) 患者背景

- (1) 症例研究番号、生検後の治療内容
- (2) 身長、体重
- (3) 観察時の治療内容

##### b) 臨床所見および検査 調査開始後定期的（1年毎） に観察する。

#### 5) 観察期間

臨床記載用紙は1年毎に送付し、可能な限り長期間（10年以上）経過を観察する。可能な症例については、さらに長期間観察する。

#### 6) 腎生検組織標本の返却

解析が終了した腎生検組織標本は直ちに各研究参加施設に返却される。最長1ヶ月間の預かり期間とする。

#### 3. 目標症例数および予定期間

目標症例総数：計500例を目標とするが、可能な限り多数。

（各実施施設 20～100例）

観察期間：可能な限り長期間（10年以上）

登録期間：2005年4月1日～2007年3月31日

（研究の倫理面への配慮）

#### 1. 患者の同意

担当医師は研究の開始に先立ち、患者に下記の内容について説明文書を示して十分な説明をした後、研究に参加する場合は自由意志により患者本人（18才未満の場合は本人と保護者）から文書による同意を得

る。なお、同意取得の年月日を同意書の所定欄に記入する。

#### 2. 患者のプライバシー保護

研究の実施にあたっては症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、臨床データなどの取り扱い等においては、患者の情報の機密保持について十分考慮する。

#### C. 結果

##### 〔後ろ向き多施設共同研究〕

平成17年12月25日現在、所属の倫理委員会または治験審査委員会（IRB）によって本研究のプロトコールが承認された施設は8施設、登録患者数は82例（予後良好群5例、予後比較的良好群16例、予後比較的不良群42例、予後不良群19例）である。

腎生検時の患者背景を表4に示す。4群間において生検時年齢、1日尿蛋白排泄量、経過観察期間に有意な差が認められた。すなわち、腎生検時年齢は予後良好群において、予後比較的良好群、予後比較的不良群、予後不良群の各々に比して有意に若年であり、1日尿蛋白排泄量は、予後比較的不良群および予後不良群では、予後良好群および予後比較的良好群に比していずれも有意に多かった（図8）。

最終観察時の血清Cr値の腎生検時からの上昇率（%）に基づいて、腎機能予後を4段階に層別し、各群の腎機能予後を比較した成績を図9に示す。透析移行例は予後不良群で6例（32%）、予後比較的不良群で4例（10%）であ

ったのに対し、予後良好群および予後比較的良好群には認められなかった。一方、血清 Cr が 50%未満の上昇に留まった腎機能安定症例の割合は、予後良好群、予後比較的良好群、予後比較的不良群および予後不良群で、それぞれ 80%、81%、69%、47%であった。

#### [前向き多施設共同研究]

平成 17 年 12 月 25 日現在、所属の倫理委員会または治験審査委員会 (IRB) によって本研究のプロトコールが承認された施設は 8 施設である。

#### D. 考察

後ろ向きおよび前向き研究の症例登録は今年度から始まったばかりであり、現時点では標本の供出も数施設に限られている。後ろ向き研究においては、患者登録基準が透析導入例と腎生検後 5 年間以上経過を観察し得た症例とされているためか、とくに予後良好群の患者登録数が少なく、この群での予後の解析が困難な状況にある。今後は多数の施設に本研究への参加を呼びかけ、各群間で可能な限り偏りの無い患者登録を目指すべきと考えられる。

#### 【IgA 腎症に対する扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同研究】

##### A. 研究目的

腎生検にて診断が確定している IgA 腎症患者のうち、腫大や反復性炎症を呈する口蓋扁桃の存在が IgA 腎症の経

過に影響を与えていると考えられる症例を対象に、扁桃摘出術とステロイドパルス療法の併用がステロイドパルス単独療法に比べて尿所見の改善/正常化と腎機能保持の点で有効か否かを検討する。

#### B. 研究方法

##### 1. 対象

患者の登録基準は、

- 1) 腎生検にて IgA 腎症と診断されている患者
- 2) 予後比較的良好群、予後比較的不良群および予後不良群の患者
- 3) 年齢：10 歳～69 歳
- 4) 尿蛋白 1.0-3.5 g/日かつ血清 Cr 1.5mg/dl 以下の患者
- 5) 慢性扁桃炎または反復性(習慣性)扁桃炎を認める患者
- 6) 降圧薬の投与下または非投与下で収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90mmHg 未満の患者とする。

##### 2. 方法

試験の流れを図 10 に示す。

##### 1) 症例の選択、同意書の取得

上記選択基準を満たし、扁桃感染が IgA 腎症の経過に影響を与えていると考えられる症例を選択する。耳鼻科の診察を受け、慢性扁桃炎または反復性扁桃炎の有無を診断し、また扁桃摘出術や全身麻酔に関して困難と判断される症例を除外する。本試験の目的、扁桃摘出および全身麻酔に関する危険性を十分に説明したうえで患者の同意書を取得す

る。なお同意書取得までの期間を試験前観察期間とする

## 2) 無作為割付と治療方法

同意取得から試験開始までの期間を観察期間として患者の base line の評価を行う。本試験への参加の同意が得られた患者の臨床情報を FAX (プライバシー保護のため、患者の個人名ではなく個人を特定できる症例番号のみを記載)にて事務局に登録し、最小化法により無作為に割り付けられた群(下記の A 群または B 群) が記載された FAX 用紙を事務局から受け取る。

A 群(扁桃摘出+ステロイド群)では試験開始日に扁桃摘出術を行う。扁桃摘出術の術式は各参加施設の術式に沿う。その後 1-3 週目よりメチルプレドニソロン 0.5g /day 3 日間の点滴静注 (1クール) を行い、その 2 ヶ月後と 4 ヶ月後にさらに 2 クール施行。点滴静注の以外の期間は経口プレドニゾロン 0.5mg/kgBW を隔日投与し半年間の治療を行う。

B 群(扁桃非摘出、ステロイド単独群)では扁桃摘出は行わず、試験開始日にメチルプレドニソロン 0.5g /day 3 日間の点滴静注 (1クール) を行い、その 2 ヶ月後と 4 ヶ月後にさらに 2 クール施行。点滴静注の以外の期間は経口プレドニゾロン 0.5mg/kgBW を隔日投与し半年間の治療を行う。

## 3) 併用薬物

- a) 試験開始以前からの継続投与が可能な薬物

抗血小板薬、抗凝固薬、イコサペント酸エチル (EPA)、免疫抑制薬、降圧薬、利尿薬、尿酸降下薬、抗高脂血症薬、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs)。ただし免疫抑制薬については患者登録時からさかのぼって 6 ヶ月間以上使用している患者に限る。

- b) 試験開始以降に新規投与が可能な薬物

抗血小板薬、抗凝固薬、EPA、降圧薬、利尿薬、尿酸降下薬、抗高脂血症薬、抗菌薬、NSAIDs。ただし抗菌薬、NSAIDs は必要最低限の投与に限る。降圧薬については、降圧目標を 125/75 mmHg 未満として、ARB または ACE 阻害薬を第一選択とする。

- c) 試験開始以降の新規投与を禁止する薬物

免疫抑制薬は投与禁止とする。

## 4) 評価項目

一日尿蛋白排出量、随時尿蛋白定量、随時尿クレアチニン値、クレアチニン・クリアランス(Ccr)、血清クレアチニン(Cr)値、尿中赤血球数の推移と安全性(両群の副作用の種類、副作用の発現頻度、投与中止の頻度)を 1 年間観察し、2 群間で比較する。

- a) 一次評価項目

一日尿蛋白排泄量の変化率、顕微鏡的血尿の改善度、尿所見(尿蛋白/尿潜血)の正常化(臨床的寛解)率。

- b) 二次評価項目

Ccr の変化率、1/Cr 値の勾配 (1/Cr vs time)、イベント (血清 Cr 値の基礎値からの 50%増または 100%増、Ccr の基礎値からの 50% 低下、透析導入) の発現率、副作用の出現頻度。

### 5) 観察項目

#### 1) 患者背景

a) 患者要因: 症例番号(施設ごとに症例登録時に登録番号を附し、匿名化する)、性別、生年月日、身長、体重

b) 疾患要因: IgA 腎症の診断時期 (年・月)、既往歴、合併症

c) 治療要因: 既治療歴

#### 2) 臨床症状および検査

前経過観察期間 (-8W、-4W)、試験開始時(0W)、試験開始後、定期的に観察する。

### 3. 目標症例数および予定期間

目標症例総数 A 群: 40 例

B 群: 40 例

(各実施施設 4~5 例)

観察期間: 1 年間

登録期間: 2005 年 4 月 1 日~2007 年 3 月 31 日

(研究の倫理面への配慮)

#### 1. 患者の同意

担当医師は研究の開始に先立ち、患者に下記の内容について説明文書を示して十分な説明をした後、研究に参加する場合は自由意志により患者本人(18 才未満の場合は本人と保護者)から文書による同意を得る。なお、同意取得の年月日を同意書の所定欄に記

入する。

#### 2. 患者のプライバシー保護

研究の実施にあたっては症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、臨床データなどの取り扱い等においては、患者の情報の機密保持について十分考慮する。

### C. 結果および考案

平成 17 年 12 月 25 日現在、所属の倫理委員会または治験審査委員会(IRB)によって本研究のプロトコールが承認された施設は 8 施設である。今後は登録患者数の増加のために、本研究班の分担研究者および研究協力者の各施設をはじめ、全国の多数の施設にご参加を呼びかけたい。