

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 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 富野 康日己

平成 19 (2007) 年 3 月

目 次

平成18年度研究班構成員名簿	1
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 3
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	川村 哲也 9
2. IgA腎症における組織所見の解析 :増殖性病変と半月体・硬化病変の関係及び急性変化と慢性変化について －IgA腎症予後判定基準の改定に向けての私案－	片渕 律子 29
3. IgA腎症の組織分類の解析:AND分類とOR分類	片渕 律子 39
4. 尿細管間質障害モデルにおけるアルドステロン受容体拮抗薬 (Ep)の腎保護作用の検討－AT1a受容体欠損マウスを用いて	木村 健二郎 47
5. IgA腎症の長期予後と関連する臨床病理所見の再検討	小此木 英男 他 51
6. アジュバントによるラット馬杉腎炎の増悪	柴田 孝則 53
7. 小児期発症の慢性、再発性IgA腎症に対する扁桃摘出＋後療法ミゾリピン療法の短期治療効果	服部 元史 55
8. 脳卒中自然発症高血圧ラット(SHRSP)におけるアゼニジピンとオルメサルタンの腎保護効果の比較	古巢 朗 58
9. IgA腎症患者扁桃のToll-like receptor (TLR)発現と扁桃摘出(扁桃摘)・ステロイドパルス療法に関する検討	堀越 哲 他 61
10. 小児IgA腎症治療ガイドラインの作成	吉川 徳茂 65
11. 国立病院機構腎疾患ネットワークを利用したIgA腎症予後判定基準の見直しのための個別解析	吉村 光弘 70
B. 急速進行性糸球体腎炎分科会		
1. わが国のRPGNの現状と今後の展望	小山 哲夫 75
2. MPO-ANCA関連血管炎の寛解維持療法 －免疫抑制療法は中止できるか？	有村 義宏 他 84
3. MPO-ANCA陽性顕微鏡的多発血管炎に伴う急速進行性糸球体腎炎のIVIg治療有効性のエビデンスの確立と効果発現機序におけるIFN α の関与の検討	武曾 恵理 他 91
4. MPO-ANCA関連急速進行性糸球体腎炎に対する白血球除去(LCAP)療法の有用性	木村 朋由 他 102
5. MPO-ANCA陽性急速進行性糸球体腎炎の臨床病理学的検討	新田 孝作 他 105
6. MPO-ANCA関連血管炎患者における動脈硬化の検討	槇野 博史 他 108
7. マウス半月体形成性腎炎モデルの半月体形成期腎糸球体における内因性retrotransposonの発現	山縣 邦弘 他 110
8. 半月体形成性腎炎におけるVEGFの役割	和田 隆志 他 115

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治療に関する多施設共同研究 ：中間解析報告	斉藤 喬雄	121
2. 難治性ネフローゼ症候群、ループス腎炎に対するミゾリビン パルス療法の有効性に関する検討	頼岡 徳在	他	131
4. 糸球体硬化の進展におけるFSP1陽性ポドサイトの意義	岩野 正之	他	136
5. パールカンのヘパラン硫酸硫酸変異マウスにおける大量タン パク負荷時のポドサイトアクチンに関する解析	吉村 吾志夫	他	139
6. 各種蛋白尿関連因子がヘパラン硫酸硫酸転移酵素群の発 現とヘパラン硫酸プロテオグリカンのN-硫酸化部位に与える 影響	佐藤 博	他	142
7. 妊娠高血圧に伴うネフローゼ症候群における巣状分節性 糸球体硬化病変	横山 仁	他	144
8. ステロイド依存性ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン 併用と骨密度	松本 紘一	他	148
9. 糖尿病における腎糸球体へのARB作用の検討	御手洗 哲也	他	150
10. 慢性腎臓病(CKD)に対する肥満の影響	西 慎一	他	153
11. 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	159
D. 多発性嚢胞腎分科会			
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	163
2. 多発性嚢胞腎患者の腎機能推移と尿量との関連についての 後ろ向き研究	香村 衡一	168
3. 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	171
4. 多発性嚢胞腎患者における高用量アンジオテンシン受容体 拮抗薬投与計画の検討	土谷 健	他	175
5. 多発性嚢胞腎患者腎機能の検討	奴田原 紀久雄	他	177
6. 多発性嚢胞腎患者における末梢血中の血管内皮前駆細胞 の検討	花岡 一成	他	181
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	183
8. 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	192
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 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	197
F. 疫学に関する調査研究班			
1. IgA腎症予後調査10年目	遠藤 正之	他	205
2. 扁桃摘出+副腎皮質ステロイドパルス療法(扁桃パルス療法) の実施状況についての全国アンケート調査結果	今井 裕一	他	207
G. 難病特別研究班			
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	211
研究成果の刊行に関する一覧表		217

進行性腎障害に関する調査研究班

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	茨城県立医療大学	学 長
	斉藤 喬雄	福岡大学医学部内科学第四講座	教 授
	西村 裕之	桐蔭横浜大学医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メディカル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	国立病院機構福岡東医療センター	部 長
	香村 衡一	国立千葉東病院泌尿器科	医 長
	川村 孝	京都大学保健管理センター	教 授
	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
	高市 憲明	虎の門病院腎センター内科	部 長
	田熊 淑男	仙台社会保険病院	院 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	新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部	助 授
	仁科 良	東海大学医学部総合内科	講 師
	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
	古巢 朗	長崎大学医学部第二内科	助 手
	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
	槇野 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 統一	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
	武曾 恵理	田附興風会医学研究所 北野病院腎臓内科	部 長
	山縣 邦弘	筑波大学腎臓内科	助 授
	横山 仁	金沢医科大学腎機能治療学講座	教 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腎臓病制御学講座	教 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	
	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	杉山 幸弘	順天堂大学医学部財務部財務課 TEL: 03-5802-1013 / FAX: 03-3814-7820 e-mail: sugiyuki@med.juntendo.ac.jp	敬称略

総括研究報告

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、平成14年度から活動を開始し、3年間の研究結果を報告したが、最終目標には達していなかった。平成17年度からは班の構成を一部改組みし再スタートした。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いる。当研究班の最終目標は、分科会毎に新しいエビデンスに基づいた分かりやすい診療指針を改訂し、全国に腎臓専門医と一般臨床医に有益な情報を提供することである。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、各分科会においては有効な治療法確立のために多施設による共同研究を継続し、全国の医療機関に積極的に参加を呼びかけ、症例登録を増やし調査している。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る。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。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、難病特別研究班では遺伝因子の解明を継続している。平成17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同し活動を行っており、臨床成績と密着した疾病動物モデルの開発を行っている。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、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」

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。投与開始後、血圧、一日尿蛋白排泄量、クレアチンクリアランス(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向きおよび前向き多施設共同研究」

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った。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

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、 ω 3不飽和脂肪酸

であるイコサペント酸（商品名エパデール：EPA）に嚢胞増大抑制効果と腎保護作用があるか否かを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全身性自己免疫疾患モデル、NZB 系マウスにおいて、自己寛容破綻に密接に関連すると考えられる免疫寛容原に対する異常な応答性に着目し、責任遺伝子の連鎖解析を行い、自己免疫破綻の遺伝支配を明らかにする。

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 22 施設、登録患者数は 58 例 (ARB 群 29

例、ACE 阻害薬群 29 例) である。

治療開始後 2 年間の血圧の推移は、両群で有意に低下していた。両群間における降圧度の比較では 15・21 ヶ月で ARB 群において ACE 阻害薬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、バルサルタン群はエナラプリル群に比べ有意な尿蛋白の減少が観察された。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、バルサルタン群では治療後 2・6・12・18 ヶ月で治療前に比べ有意な低下が認められた。

② IgA 腎症予後分類における 4 群において生検時年齢、1 日蛋白排泄量、CCr に有意な差が認められた。また、判定基準の解釈の相違により生じる OR 分類と AND 分類の比較では、AND 分類で予後良好な症例が含まれてしまい、進行例の識別能が低下することが判明した。

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 10 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

抗糸球体基底膜抗体型や pauci-immune 型 RPGN の頻度には大きな差がないものの、一次性免疫複合体型、SLE、RA に伴う RPGN 症例は近

年減少傾向にあることが明らかにされた。治療開始時腎機能は年々改善し、早期発見と早期治療の開始がなされていることが明らかとなった。死亡者数ならびに死亡率の改善があり、予後の改善を示唆するが、感染症による死亡数が高頻度に続いており、感染症対策が極めて重要であることが示唆された。

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、観察期間が終了した症例の大部分で、治療効果がみられた。PSL と CyA 併用療法では、朝 1 回一括食前投与群（分 1 群）と朝夕 2 回分割食前投与群（分 2 群）の比較ではいまだ群間の有意差はみられない。

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、今回の調査では腎容量の増加抑制効果および腎機能保護作用はともに認められなかった。長期の観察をすれば、EPA 投与はその血管内皮機能改善作用から、心血管や脳血管系有害事象の発生を抑制する可能性があると考えられる。

5. 疫学調査班

IgA 腎症の 10 年腎生存率は約 85% であり、10 年前の本研究班からの報告と同じであった。

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。これらの組み合わせにより、腎臓の特定の細胞に特定の遺伝子を過剰発現するモデルマウスの作製が可能となる。

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 NZB 系マウスにおいて、*Fcgr2b* 遺伝子の発現制御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。同様の機序は、ヒトでも報告されている。

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）

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 18 年 12 月 31 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 22 施設、登録患者数は 58 例(バルサルタン群 29 例、エナラプリル群 29 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、1 日尿蛋白排泄量、Ccr、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、30、33、36 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、15、18、24、30、36 ヶ月において、拡張期血圧が 4、6、9、12、15、18、21、24、30 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 15 ヶ月および 21 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、6、9、12、

15、18、21、24、27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有意な尿蛋白減少は治療後2、4、9、12、21ヶ月においてのみ認められた。また治療後9および12ヶ月においては、バルサルタン群で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、18ヶ月で治療前に比し有意な低下が認められ、治療後6ヶ月においてバルサルタン群でエナラプリル群に比し有意なPACの減少が観察された。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29例中10例(34.5%)に、バルサルタン群では29例中4例(13.8%)に中止・脱落がみられた。中止・脱落の理由は、エナラプリル群では7例(70%)が咳嗽のため、1例が患者の中止希望のため、1例が来院中止のため、1例が転居のためであり、バルサルタン群では2例が転居のため、1例が過度の降圧によるふらつきのため、1例が来院中止のためであった。

D. 考察

平成18年12月31日現在、登録患者数は58例（バルサルタン群29例、

エナラプリル群29例）と未だ十分な数ではなく、さらにエナラプリル群では29例中10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い。

【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) 総糸球体数 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) 症例の選択と同意書の取得
詳細は前年度報告書を参照。
- 2) 症例登録と腎生検組織標本の送付
詳細は前年度報告書を参照。
- 3) 登録センターへの登録患者リストと臨床データの送付

詳細は前年度報告書を参照。

- 4) 病理統括研究協力者からの腎生検組織標本の返却

詳細は前年度報告書を参照。

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)

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。

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) 総糸球体数 10 ヶ以上 (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

詳細は前年度報告書を参照。

2) 症例の登録

詳細は前年度報告書を参照。

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

詳細は前年度報告書を参照。

4) 観察項目および観察期間

詳細は前年度報告書を参照。

5) 腎生検組織標本の返却

詳細は前年度報告書を参照。

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 (2009 年 3 月 31 日まで 2 年間の延長を申請予定)

(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。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]

1. 従来の予後判定基準別にみた腎機能予後

平成 18 年 11 月 30 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 12 施設、登録患者数は 268 例で、このうち症例登録基準を満たす解析可能な症例数は 218 例 (予後良好群 22 例、予後比較的良好群 53 例、予後比較的不良群 90 例、予後不良群 53 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、Ccr に有意な差が認められた。すなわち予後不良群においては、腎生検時年齢および 1 日尿蛋白排泄量が、予後良好群および予後比較的良好群の各々に比して有意な高値を示し、Ccr が予後良好群、予後比較的良好群および予後比較的不良群の各々に比して有意な低値を示した (図 8)。

2. 予後判定基準の解釈の相違

ところで、IgA 腎症診療指針「第 2 版」における予後判定基準では、腎生検光顕所見上の糸球体硬化、半月体形

成およびボウマン嚢との癒着が糸球体に対して占める割合に従って、予後を前述の4群に分類している(0%が良好群、1%以上10%未満が比較的良好群、10%以上30%未満が比較的不良群、30%以上が不良群)。しかし、この判定基準の解釈には各施設や個人の間で相違のあることが判明した。すなわち、「糸球体硬化」「半月体形成」「ボウマン嚢との癒着」のうち、最も出現頻度の高い病変の割合(%)を判定基準として採用するという考え方(以下OR分類と呼ぶ)と、3つの病変のいずれかを呈する糸球体を加算し、総糸球体数で割った値(%)を判定基準として採用するという考え方(以下AND分類と呼ぶ)の2つの異なる解釈である。

そこで、われわれは最終観察時の血清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、4群の腎機能予後がOR分類とAND分類で異なるかどうかを比較した。図9に示すように、予後不良群における透析移行例の割合は、OR分類では19例中6例(32%)と高率であったのに対し、AND分類では36例中7例(19%)と低くなることが分かった。さらに透析移行例に血清Crが100%以上に上昇した症例を加えた進行例の割合も、OR分類の19例中8例(42%)に対し、AND分類では36例中11例(30%)と低値を示した。一方、予後不良群において、血清Crの上昇が50%未満であった腎機能安定症例の割合は、OR分類では19例中9

例(47%)であったのに対し、AND分類では36例中20例(56%)と高率になることが明らかにされた。図10は、OR分類およびAND分類による各群間での血清Cr値の逆数値(1/血清Cr)の変化率(進行速度)を比較したものであるが、OR分類では予後不良群の進行速度は他の3群に比し有意に早い、AND分類では4群間で進行速度の有意な差は認められない。以上より、AND分類ではOR分類と比べて予後良好な症例が含まれてしまうため、進行例の識別能が低下することが明らかにされた。

3. 予後と関連する臨床・病理所見

解析可能な症例数は218例のうち、十分な臨床および腎病理所見が入手できた121例を対象に、予後と関連する臨床・病理所見について検討した。

図11および図12は、最終観察時のCr値が生検時から2倍以上に増加した症例または透析導入症例から成る進行群と、それ以外の非進行群との間で、それぞれ生検時の臨床所見および腎生検病理所見を比較したものである。進行群では非進行群に比し、臨床的には腎生検時のCcr、血清Cr値および尿蛋白排泄量に有意差が、腎病理学的には球状硬化、半月体およびメサンギウム細胞増殖に有意差が認められた。

表5は、進行群のCoxの比例ハザードモデルによる解析の結果を示す。臨床的には尿蛋白排泄量のみが、また病理学的には半月体(とくに細胞性半月体と線維細胞性半月体)と球状硬化が、

進行と関連する因子として選択され、単変量解析で有意差がみられた Ccr、血清 Cr 値、メサングウム細胞増殖は多変量解析では選択されなかった。

そこで次に、これらの予後と関連する組織学的所見、すなわち細胞性半月体、線維細胞性半月体、係蹄壊死（以上が急性病変）、全節性硬化（球状硬化）、繊維性半月体、分節状硬化（以上が慢性病変）を呈する糸球体が全糸球体に占める割合(%)が 0 の場合を Grade I、1～24.9%を Grade II、25～49.9%を Grade III、50～74.9%を Grade IV、75%以上を Grade V とし、組織学的重症度を 5 段階に分類した。表 6 は全 218 例の組織学的重症度からみた度数分布と腎予後を示したものである。Grade V では 23 例中 13 例 (57%) が、Grade IV では 50 例中 18 例 (36%) が血清 Cr 値倍増または透析導入へと進行しており、図 13 に示す組織学的重症度分類別にみた 1/血清 Cr 値の変化率からみた進行速度においても、有意差が認められている。

[前向き多施設共同研究]

平成 19 年 2 月 28 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 16 施設であり、登録患者数は 13 例である。

D. 考察

[後ろ向き多施設共同研究]

今回、本試験の中間解析から腎予後と関連する腎組織学的所見が明らか

にされてきた。さらに、これらの所見を有する糸球体の全糸球体に占める割合によって分類した組織学的重症度が、腎障害の進行速度と関連することも示された。そこで、以上の結果を基に、糸球体の急性病変と慢性病変を付記した腎組織学的重症度分類（案）を作成し、表 7 に示した。表 6 に示されるように、Grade I に分類された症例は 218 例中 12 例 (5.5%) と少なかったことから、この群を Grade II に含めて、新たな Grade I とし、全体を I～IV の 4 段階に分類した。今後は、IgA 腎症診療指針の改定に向けて、この腎組織学的重症度分類に臨床的な予後関連因子を加味することにより、IgA 腎症患者におけるリスクの層別化を行い、各リスク群の治療指針を提示していく方針である。

[前向き多施設共同研究]

前向き研究の症例登録は昨年度から始まった研究であり、現時点では標本の供出も数施設に限られている。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併用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未滿かつ拡張期血圧 90mmHg未滿の患者とする。

2. 方法

試験の流れを図14に示す。

- 1) 症例の選択、同意書の取得
詳細は前年度報告書を参照。
- 2) 無作為割付と治療方法
詳細は前年度報告書を参照。
- 3) 併用薬物
詳細は前年度報告書を参照。
- 4) 評価項目
一日尿蛋白排出量、随時尿蛋白定量、随時尿Cr値、Ccr、血清Cr値、尿中赤血球数の推移と安全性を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

詳細は前年度報告書を参照。

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(2008年3月31日まで1年間の延長を申請予定)

(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才未滿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19年2月28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10施設、登録患者数は18例である。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参加を呼びかけていきたい。