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19年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　　富野　康日己

平成20(2008)年3月

目　次

平成19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腎症組織重症度分類(改定案)の再現性の検討　片渕 律子 ・・・・・・・ 33
3. IgA腎症をはじめとするCKD症例における睡眠時呼吸障害の24時間血圧へ及ぼす影響　木村 健二郎 ・・・・・・・ 43
4. IgA腎症の腎予後判定における臨床的重症度分類の意義について　小此木 英男 他 ・・・・・・・ 46
5. ラット馬杉腎炎におけるTLRの発言　柴田 孝則 ・・・・・・・ 48
6. IgA腎症の腎生検時における蛋白尿および腎機能と腎組織との相関に関する統計学的解析　城 謙輔 他 ・・・・・・・ 50
7. 小児期発症IgA腎症に対する扁桃パルス＋後療法ミゾリビン治療の中期的効果　服部 元史 ・・・・・・・ 56
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と浸潤マクロファージ並びにapoptosis inhibitor of macrophage (AIM) の関連　古巣 朗 ・・・・・・・ 59
9. IgA腎症における樹状細胞の役割　堀越 哲 他 ・・・・・・・ 63
10. 重症型小児IgA腎症の治療:ミゾリビンを使用したカクテル治療の検討　吉川 徳茂 ・・・・・・・ 69
11. IgA腎症に対する扁摘の有効性に関する無作為割付研究 －国立病院機構内の症例でのサブ解析－　吉村 光弘 ・・・・・・・ 74

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 2007年度改訂版の作成　山縣 邦弘 他 ・・・・・・・ 77
2. MPO-ANCA関連腎炎における糸球体内MPO陽性細胞及び細胞外MPOについての腎病理組織学的検討　有村 義宏 他 ・・・・・・・ 88
3. ヒト慢性腎臓病におけるfibrocyteの関与　和田 隆志 他 ・・・・・・・ 95
4. 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)に対するアフェレシス療法の効果と予後の検討　新田 孝作 他 ・・・・・・・ 102
5. RPGNを合併した顕微鏡的多発性血管炎患者における動脈硬化の検討 －発症期と寛解期を比較して－　槇野 博史 他 ・・・・・・・ 105
6. MPO-ANCA関連血管炎の腎病理所見パラメーターの有用性の検討　武曾 恵理 他 ・・・・・・・ 107
7. MPO-ANCA関連腎炎における肺炎クラミジア菌感染の意義　田熊 淑男 他 ・・・・・・・ 116

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　斉藤 喬雄 ・・・・・・・ 119
2. 間質線維化の進展におけるHIF-1αの関与　岩野 正之 他 ・・・・・・・ 140
3. 腎疾患患者における頸動脈壁弾性特性の測定　佐藤 博 他 ・・・・・・・ 143

－「高精度超音波ドプラ法」の有用性－
4. 免疫抑制治療反応性ネフローゼ症候群（微小変化型および巣状分節性糸球体硬化症）における寛解導入維持　横山 仁 他 ・・・・・・・ 145
5. タンパク尿自然発症BUF/MnaラットのImpgl遺伝子変異　吉村 吾志夫 他 ・・・・・・・ 148
6. 原発性膜性腎症における免疫抑制薬ミゾリビンの尿蛋白排泄量への影響　松本 紘一 他 ・・・・・・・ 151
7. 膜性腎症に対するH. Pyroli菌感染の影響　西 慎一 他 ・・・・・・・ 154
8. ネフローゼ症候群に対するステロイド薬と免疫抑制薬併用療法における感染症合併に関する検討　頼岡 徳在 他 ・・・・・・・ 160
9. 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 ・・・・・・・ 165
10. 尿細管機能異常による糸球体高血圧の病態解明と治療のアプローチの追及　御手洗 哲也 ・・・・・・・ 168

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」及び「多発性嚢胞腎患者の高血圧治療で、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）にカルシウム・チャネル拮抗薬（CCB）を追加する事の腎・心血管系障害に対する影響の検討」　東原 英二 ・・・・・・・ 171
2. 常染色体優性多発性嚢胞腎患者に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬の腎機能に対する効果
－とくに先行してカルシウム拮抗薬の投与が行われていたときの効果－　奴田原 紀久雄 他 ・・・・・・・ 181
3. isolated ADPLDについての検討　乳原 善文 他 ・・・・・・・ 186
4. 多発性嚢胞腎患者の腎機能における妊娠の影響の検討　花岡 一成 他 ・・・・・・・ 190
5. 腹膜透析（PD）を導入した多発性嚢胞腎（PKD）7例の臨床的検討　三戸部 倫大 他 ・・・・・・・ 192
6. 多発性嚢胞腎患者のMRIとMRAによる頭部スクリーニング検査　香村 衡一 他 ・・・・・・・ 193
7. ADPKDにおけるアポリポ蛋白の関与　堀江 重郎 他 ・・・・・・・ 197
8. CT画像での嚢胞発生パターン数量化（周波数情報の抽出）による多発腎嚢胞層別化の検討　五十嵐 辰男 他 ・・・・・・・ 204
9. 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 他 ・・・・・・・ 209

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 ・・・・・・・ 219

F. 疫学に関する調査研究班
1. 平成19年度疫学調査研究班報告　遠藤 正之 ・・・・・・・ 233
2. 抗GBM抗体関連疾患におけるHLA DRの解析　今井 裕一 他 ・・・・・・・ 235
3. IgA腎症の予後判定に有用な病理組織因子の抽出　呉 瓊 他 ・・・・・・・ 238
4. IgA腎症患者の予後調査
：10年間の追跡調査に基づく予後予測スコア　川村 孝 他 ・・・・・・・ 241

G. 難病特別研究班
1. 自己抗体産生の多因子支配
B細胞とTh細胞の自己寛容破綻を規定する遺伝的背景　西村 裕之 ・・・・・・・ 245

研究成果の刊行に関する一覧表 ・・・・・・・ 257

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	准教授
	川村　哲也	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	准教授
	斉藤　喬雄	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学講座	教授
	西村　裕之	桐蔭横浜大学医用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	准教授
	東原　英二	杏林大学医学部泌尿器科	教授
	山縣　邦弘	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科	教授
研究協力者	有村　義宏	杏林大学医学部第一内科	准教授
	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
	小山　哲夫	茨城県立医療大学	学　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	東北大学病院腎・高血圧・内分泌科	准教授
	柴田　孝則	昭和大学医学部腎臓内科	准教授
	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	准教授
	西　愼一	新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部	准教授
	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	富山大学 和漢医薬学総合研究所　臨床科学研究部門 臨床利用分野	教授
	古巣　朗	長崎大学医学部第二内科	助手
	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	准教授
	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　紘一	日本大学医学部内科学系腎臓内分泌内科学分野	教授
	御手洗　哲也	埼玉医科大学総合医療センター腎高血圧内科	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
	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	准教授
	吉村　光弘	金沢医療センター第一内科	医長
	頼岡　德在	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	名古屋大学大学院医学系研究科予防医学／医学推計・判断学	准教授
	和田　隆志	金沢大学医学部附属病院血液浄化療法部	准教授
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

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）
山縣邦弘（筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態医学）
斉藤喬雄（福岡大学医学部第四内科）、東原英二（杏林大学医学部泌尿器科）
遠藤正之（東海大学医学部腎代謝内科）、林松彦（慶応義塾大学医学部内科）
西村裕之（桐蔭横浜大学工学部人間科学工学センター）

研究要旨

平成17年度から班の構成を一部改組みし再スタートし、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疾患にについて調査研究をすすめてきた。当研究班の最終目標は、進行性腎障害に対する最善の治療を提供するため、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作成し、全国の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、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研究を行った。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ため、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のための研究を継続している。また、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ない、疾病動物モデルの開発を行っている。基礎的研究班が臨床研究班と合同で研究をすすめることにより、臨床とより密接な関係をもつ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。

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の開発を行う。最終的には、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。

B. 研究方法

1. IgA 腎症分科会

①「IgA 腎症におけるｱﾝｼﾞｵﾃﾝｼﾝⅡ受容体拮抗薬（ARB）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、基準を満たす高血圧を有する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。登録期間を延長して継続していたが、平成20年3月31日をもって最終登録とする。

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。症例登録を確認し、病理総括研究協力者へ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う。

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 RPGN 症例の実態調査を行う。アンケート結果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。また、寛解導入後の再発（再発率15%～50%）予防のための維持療法を確立するため、「MPO-ANCA 関連血管炎の寛解維持療法におけるミゾリビンの有効性・安全性および血中濃度の関連性に関する多施設共同研究」によりミゾリビン投与群と非投与群での比較試験を行う。

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に対するプレドニゾロン(PSL)とシクロスポリ

ン(CyA)併用療法および、難治性ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症に対するPSLとミゾリビン(MZR)併用療法の多施設共同試験を実施する。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する。

4. 多発性嚢胞腎分科会

「多発性嚢胞腎患者の高血圧治療で、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)にカルシウム・チャネル拮抗薬(CCB)を追加する事の腎・心血管系障害に対する影響の検討」

高血圧を伴う多発性嚢胞腎患者の降圧治療薬として ARB で十分な降圧効果が得られない場合に、CCB を追加することの臨床的意義を検討する。

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の予後調査をもとに、慢性透析導入リスクを推定するスコアリングシステムを作成する。また、IgA 腎症の治療法の一つとして、わが国で広まりつつある、扁摘パルス療法に対する全国アンケート調査を行う。

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

腎臓内の特定の細胞集団に特異的に発現する遺伝子プロモーターを利用することで、腎臓内の特定の細胞集団に Cre を発現する Cre マウスを作製する。一方、Cre 存在下で特定の遺伝子を過剰に発現するマウス（LoxP マウス）を作製する。

7. 難病特別研究班

多遺伝子が関与する SLE モデル、（NZB x NZW）F1 マウスにおいて自己寛容破綻を基礎づける複数の量的形質に着目して遺伝的背景を明らかにすることを目的とした。Th 細胞の寛容破綻を規定する遺伝的背景を明らかにするため、（NZB x NZW）F1 マウスにおける CD4 陽性 Th 細胞の自発的活性化に着目し、（NZB x NZW）F1 x NZW 系退交配マウスにおいて責任遺伝子座のゲノムマッピングを行った。

C. 結果および考察

1. IgA 腎症分科会

①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（ARB）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（ACE 阻害薬）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が示唆された。平成 20 年 3 月 31 日が登録終了日であり観察期間は残っている。最終結果は 3 年後に集計発表する予定である。

②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）を作成した。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、急性病変）、全節性硬化（球状硬化）、線維性半月体、分節状硬化（以上、慢性病変）を呈する糸球体が、全糸球体に占める割合(%) 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。その結果、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。この結果に基づき新たな診断基準（案）を作成した。平成 20 年 5 月に全国に発表する予定である。

③症例登録が平成 20 年 3 月に終了するため、登録された全症例の観察期間終了を待って、解析を行う。これにより平成 20 年 5 月発表予定の診断基準の前向きの検証が行われる。

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にされた。死亡者数ならびに死亡率の改善があり、予後の改善を示唆した。しかし、感染症による死亡数は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めされ、免疫抑制薬、副腎皮質ホルモンの使用量を減量するなどのマイルドな治療をすすめてきたが、MPO-ANCA 型 RPGN 再発率が増加していることが明らかとなった。そこで、免疫抑制薬ミゾリビンは、MPO-ANCA 関連血管炎の再発抑制に有効であるとの報告より、本研究ではその有効性検討の前向き試験を平成 19 年 3 月より開始した。

3. 難治性ネフローゼ症候群分科会

症例登録は平成 19 年 12 月に終了したため、今後登録症例の観察期間の終了を待って、解析を行う予定である。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）の比較では群間の有意差はみられなかったが、投与後の血中濃度の変化と治療効果の関係は重要であると考えられた。

4. 多発性嚢胞腎分科会

ARB は CCB と比較して高血圧を有する ADPKD 患者の腎機能悪化を緩和

する腎保護作用があると考えられた。

5. 疫学調査班

男性、30 歳以下、高血圧、尿蛋白、軽度血尿、低アルブミン血症、血清クレアチニン値上昇、腎生検所見は、慢性透析導入と有意に相関していた。これらの因子から作成した 10 年間の慢性透析導入リスクを定量的に推測するスコアリングシステムは、IgA 腎症患者の診療に有用であると思われた。扁摘パルス療法に対する全国アンケート調査では、848 施設のうち 317 施設から回答あり回答率 37.4%であった。扁摘パルス療法実施施設は 128 施設で実施率 15.1%であった。全国で年間約 500-600 例で扁摘パルス療法が実施されていた。6 ヶ月後の寛解率 32.0%、12 ヵ月後の寛解率 45.6%であったが、寛解率に施設間較差が存在していた。これらの結果から、扁摘パルス療法の寛解率を 50%、ステロイドパルス単独の寛解率を 20%とすると IgA 腎症分科会で行う臨床試験のサンプルサイズは 35.7 人であり、1 群 50 例の比較試験で十分であると考えられた。

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 マウスと LoxP マウスを様々に組み合わせることにより、特定の細胞集団に特定の遺伝子を過剰発現するシステムを構築することができる。

7. 難病特別研究班

このマウスの CD4 陽性 Th 細胞の自発的活性化には MHC class II 領域に位置する Sta-1、第 12 染色体セントロメア近傍の Sta-2 の二つの遺伝子座が重要な役割を担っていることが示された。この二つの遺伝子座による支配は、*Fcgr2b* 欠損マウスにおいて報告された自己抗体産生の遺伝支配と類似していることが注目される。 *Sta-1* と *Sta-2* の同定を通じて、(NZB x NZW) F1 マウスの自己免疫疾患発症の因果関係について包括的な洞察が得られることが期待される。

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。今後、各治療研究会や新たな研究班で継続し、治療指針を確立する。エビデンス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により、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 腎症におけるｱﾝｼﾞｵﾃﾝｼﾝ 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。「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する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」では、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腎症におけるｱﾝｼﾞｵﾃﾝｼﾝ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5mg/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20年1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 71 例（バルサルタン群 36 例、エナラプリル群 35 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、1日尿蛋白排泄量の変化率、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、7 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、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 9、18ヶ月において、拡張期血圧が 9、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 4、15、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 は全期間に渡って、血清K値は投与後2ヶ月を除く全期間

で、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、両群とも治療後 2、4、6、9、12、15、18、21、24、27、30 ヶ月において治療前に比し有意に減少したが、バルサルタン群ではエナラプリル群に比し、治療後 4、6、9、21 ヶ月において、尿蛋白排泄量および尿蛋白変化率の有意な減少が認められた（図 2、3)。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、12、18、24 ヶ月で治療前に比し有意な低下が認められ、治療後 2 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。

試験開始 1 年後の PAC が、投与開始前または投与開始後 2〜4 ヶ月より上昇した場合をアルドステロンブレイクスルーと定義し、両群間でのアルドステロンブレイクスルーを呈した症例の割合を比較した。図 8 に示す如く、アルドステロンブレイクスルーを呈した症例はエナラプリル群では 12 例中 6 例（50%）であったのに対し、バルサルタン群では 22 例中 3 例（13.6%）と有意に少なかった。さらにエナラプリル群ではアルドステロンブレイクスルーを呈した症例は、呈しなかった症例に比し、尿蛋白排泄量の減少の程度が有意に軽度であった（図 9)。

図 10 に各群における中止・脱落症例（累積数）を示す。バルサルタン群とエナラプリル群の累積中止・脱落症例数は、それぞれ試験開始後 1 年までに 0 および 8 例、2 年までに 4 および 14 例、3 年までに 6 および 17 例であった。中止・脱落の理由は、バルサルタン群では過度の降圧が 2 例、転院、非来院、転居、他医による変更がそれぞれ 1 例であり、エナラプリル群では咳嗽が 10 例、非来院が 2 例、過度の降圧、同意撤回、転居、治療変更がそれぞれ 1 例であった。

D. 考察

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が示唆された。しかし、バルサルタン群はエナラプリル群に比し、より高度な収縮期血圧の低下傾向を示したことから、抗蛋白尿効果の差が降圧程度の差に起因している可能性も否定できない。一方、バルサルタン群ではエナラプリル群に比しアルドステロンブレイクスルーを呈する症例が有意に少なかったこと、エナラプリル群で約半数にみられたアルドステロンブレイクスルーの症例では尿蛋白減少効果が減弱していたことから、バルサルタン群でみられたより強力な尿蛋白減少効果の一部には、血漿アルドステロン濃度の抑制作用の差も関与している可能性が示唆

された。

【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反応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

詳細は平成17年度報告書を参照。

2) 症例登録と腎生検組織標本の送付

詳細は平成17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

詳細は平成17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

詳細は平成17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

詳細は平成17年度報告書を参照。

2) 症例の登録

詳細は平成17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

詳細は平成17年度報告書を参照。

4) 観察項目および観察期間

詳細は平成17年度報告書を参照。

5) 腎生検組織標本の返却

詳細は平成17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～2009 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]

1. 予後と関連する臨床・病理所見

平成 19 年 9 月 30 日時点で、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 16 施設であり、

病理登録症例は332例、うち解析可能症例は270例であった。

まず始めに、腎組織所見で、現行の予後分類の判定基準にある各糸球体組織パラメーター（メサンギウム細胞増殖、全節性糸球体硬化、半月体、癒着）と慢性透析導入との関連をロジスティック回帰分析にて検討した。その結果、メサンギウム細胞増殖と癒着は本症の腎予後（透析導入)と関連せず、全半月体形成率と全節性糸球体硬化率が有意に関連することが明らかになった。さらに、細胞性または線維細胞性半月体、全節性糸球体硬化、分節性糸球体硬化、線維性半月体が腎予後と関連していたことより、特定の急性および慢性病変の腎予後との関連が示された。次に、全節性糸球体硬化または腎予後との関連を示した上記の糸球体病変のいずれかを有する糸球体が総糸球体に占める割合（%）により、組織学的重症度を H-Grade I（0～24.9%)、H-Grade II (25～49.9%)、H-Grade III (50～74.9%) H-Grade IV（75%～）の４段階に分類した結果、重症度が増すにつれて、透析導入のリスク（オッズ比）が有意に高くなることが示された（表４、５)。

次に、臨床パラメーターと腎予後（透析導入）との関連を同様にロジスティック回帰分析にて検討した。その結果、生検時蛋白尿、血清クレアチニンおよびeGFR [2008年1月23日に日本腎臓学会ＣＫＤ対策委員会より公表された GFR 推算式；GFR (ml/min/1.73m^2) ＝194 x Cr$^{-1.094}$ x Age$^{-0.287}$ x 0.739 (if female) により算出] は腎予後と有意な関連を示したが、高血圧および血尿とは関連を示さなかった。そこで、臨床的重症度の構成因子として蛋白尿と eGFR を選択し、ROC 曲線による両者の腎予後に対する感度と特異度をもとに、蛋白尿を 0.5 g/日以上と未満に、eGFR を 60 ml/min/1.73m^2 以上と未満に層別し、腎予後との関連を検討した。その結果、尿蛋白 0.5 g/日未満の症例では、eGFR が60以上の群と60未満の群との間で腎予後に有意な差は認められなかった。また、eGFR の値に関わらず、蛋白尿 0.5 g/日以上の群では 0.5 g/日未満の群に比し予後不良であり、さらに尿蛋白が0.5 g/日以上ではeGFRが60未満の群で 60 以上の群に比し有意に予後不良であった（表 6)。そこで、臨床的重症度を蛋白尿が 0.5 g/日未満の C-Grade I、蛋白尿 0.5 g/日以上かつ eGFR 60 以上の C-Grade II、蛋白尿 0.5 g/日以上かつ eGFR 60 未満の C-Grade III の３群に分けたところ(表7)、重症度が増すにつれて透析導入のリスク（オッズ比）が有意に高くなり、臨床的重症度分類としての妥当性が示された（表 8)。

組織学的重症度（H-Grade）に臨床的重症度（C-Grade）を組み合わせた場合の透析導入リスクを表9に示した。H-Grade I と II においては、同一の組織障害度であっても C-Grade が上昇するほど透析導入のリスクが高くなることが明らかとなった。また、H-Grade IV では C-Grade I と II に分

類される症例がそれぞれ1例および3例とわずかであり、大半がC-Grade IIIに分類されていた。

以上より、H-GradeとC-Gradeを組み合わせた群別の透析導入リスクをもとに、IgA腎症患者の透析導入リスクの層別化案を作成し、表10に示した。前述のようにH-Grade IVではC-Grade IとIIに相当する症例が少なかったため、透析導入リスクの層別化に際してはH-Grade IIIとIVを一つの群にまとめ、3×3のリスク分類表とした。表10に示す如く、C-Grade IかつH-Grade Iの群では72例中1例（1.4%）のみが透析に導入されていた。これを低リスク群とし、その他の群の透析導入リスクを低リスク群に対するオッズ比で表わすと、オッズ比が15未満の群（中等リスク群）、15以上50未満の群（高リスク群）、50以上の群（超高リスク群）の4群に層別することが可能であった。透析移行例は、高リスク群49例中12例（24.5%）に対し、超高リスク群では34例中22例（64.7%）と、また生検後5年以内の透析移行例も高リスク群2例（4.1%）に対し超高リスク群では14例（41.2%）といずれも高率であり、前者に対する後者の透析導入リスクのオッズ比は5.7倍と有意に高かった。

［前向き多施設共同研究］

平成19年12月21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11施設、登録患者数は23例である。

D. 考察

［後ろ向き多施設共同研究］

本研究に登録された症例のうち、解析可能な症例270例の病理所見と腎予後(慢性透析導入)との関連をロジスティック回帰分析にて解析した結果、メサンギウム細胞増殖と癒着は腎予後とは関連せず、細胞性/線維細胞性半月体、全節性および分節性糸球体硬化、線維性半月体が腎予後と関連した。そこで、これらの腎予後と関連する病変を有する糸球体の割合により、組織学的重症度をH-Grade I (0-24%)、II (25-49%)、III (50-74%)、IV (75%≦)の4段階に分類した結果、重症度が増すにつれて透析導入リスクのオッズ比が有意に高くなることが示された。一方、臨床的指標では、生検時尿蛋白、血清クレアチニン値およびeGFRが腎予後と有意な関連を示し、生検時尿蛋白とeGFRを用いた臨床的重症度分類が腎予後を判定する上で有用であった。

さらに今回、組織学的重症度に臨床的重症度を加味することにより、同等の組織障害度のIgA腎症患者においても臨床的重症度が増すにつれて透析導入リスクが高まることが示され、両者の重症度を考慮した新たな透析導入リスクの層別化の有用性が示された。今後は低、中等、高、超高リスク群の各々に対し治療・管理指針を提示していく方針である。今回のIgA腎症患者の透析導入リスクの層別化案を

本年5月の日本腎臓学会学術総会等で開示し、多くの先生方のご意見を参考にして、新たな透析導入のリスク分類を含んだ「IgA 腎症診療指針第3版」を提示する予定である。

［前向き多施設共同研究］

前向き研究の症例登録は現時点では標本の供出も数施設に限られている。IgA 腎症患者における治療反応性は、前向研究で明らかにされなくてはならないことから、今後も多数の施設に本研究への参加を呼びかけ、可能な限り多くの患者登録を目指したい。

【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 14 に示す。

1)症例の選択、同意書の取得

詳細は平成 17 年度報告書を参照。

2) 無作為割付と治療方法

詳細は平成 17 年度報告書を参照。

3) 併用薬物

詳細は平成17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