

200834048A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

進行性腎障害調査研究

(H20-難治-一般-033)

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 松尾 清一

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
進行性腎障害調査研究	1
松尾清一、湯澤由紀夫	
II. 分担研究報告	
1. 疫学調査分科会：疫学ワーキンググループ全国アンケート調査	23
渡辺 毅	
2. 腎病理分科会：J-RBR をデータベースとした、IgA 腎症関連疾患、 急速進行性腎炎関連疾患、ネフローゼ関連疾患、腎硬化症に関する 腎生検病理診断白書	30
城 謙輔	
3. IgA 腎症分科会：IgA 腎症における多施設共同研究	41
川村哲也、富野康日己	
4. RPGN 分科会：急速進行性腎炎分科会分担研究報告書	51
山縣邦弘、横野博史	
5. 難治性ネフローゼ症候群分科会：日本ネフローゼ症候群コホート研究の構築、 難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究	59
今井圓裕、斉藤喬雄	
6. 多発性嚢胞腎分科会	77
堀江重郎、東原英二	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	83
IV. 研究成果の刊行物・別刷	95

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

進行性腎障害調査研究

総括研究報告書

松 尾 清 一

名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業：進行性腎障害調査研究）
総括研究報告書

主任研究者

松尾清一 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学

分担研究者

渡辺毅 福島県立医科大学第三内科

城謙輔 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター腎病理研究部

富野康日己 順天堂大学医学部腎臓内科

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

横野博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学

今井圓裕 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

斉藤喬雄 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学講座

堀江重郎 帝京大学医学部泌尿器科

東原英二 杏林大学医学部付属病院

湯澤由紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学

研究要旨

本研究班は本年度からその活動を開始したところであるが、慢性腎臓病の中でも治療法が確立していない4つの重要な疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、難治性ネフローゼ、多発性嚢胞腎）に焦点を当てて、その克服のために調査研究を行うことを使命としている。疾病管理の立場からみると疫学情報や治療の現状などについての基本的な情報の把握が不十分であり、データベースの構築が班研究の展開上最重要課題となっている。このような点を踏まえて本年度から、上記4疾患の分科会に加えて、横断的分科会として、疫学及び腎病理分科会を立ち上げ、基本的なデータベース構築のための作業を開始した。最終目標は、日本人に適した診療指針の作成と時代に即応した診療指針の改訂作業がなされることが具体的なアウトカムとして考えている。

本研究を推進するにあたり、日本腎臓学会と密接な連携体制の構築ができたことが、初年度の活動の大きな成果の一つである。その具体的な事業として日本腎臓学会が推進しているウェブを用いた腎臓病総合レジストリーシステム（JRBR= Japan Renal Biopsy Registry, JKDR = Japan Kidney Disease Registry）と連携することにより、本事業の調査研究を推進し、データを蓄積することになった。

A. 研究目的

(1) 疫学分科会

対象4疾患 (IgA 腎症 (IgAN)、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN)、難治性ネフローゼ症候群 (NS)、多発性嚢胞腎 (PKD)) に関して、本邦における各疾患やその病型毎の患者実数、新規受療頻度等を推定する。

(2) 腎病理分科会

我が国には腎生検により確認された種々の腎疾患の具体的な頻度は明らかにされていないことを鑑み J-RBR が企画された。この腎生検病理診断をデータベースとして、今後の CKD 対策に役立てるために疫学調査によるどの様な情報が必要かを検討することを目的とした。

(3) IgA腎症分科会

(3)-1 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

「腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向き多施設共同研究」によって得られた成果をもとに作成した新たな予後分類の妥当性を検証することを目的に、腎生検により新たに診断された IgA 腎症患者の腎病理所見と治療に対する反応性・腎機能予後との関連を前向きに長期間フォローするコホート研究を行う。

(3)-2 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

腎生検にて診断が確定している IgA 腎症患者のうち、反復性炎症や腫大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。

(3)-3 IgA 腎症の治療に関する全国アンケート調査

IgA 腎症治療の実態を把握する目的で扁桃・パルス療法の具体的な方法などに関する全国アンケート調査の結果を解析し、今後の前向きコホート研究や新たな RCT の立案につなげる。

(4) 急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) 分科会

「急速進行性腎炎症候群の診療指針の改訂にむけて」

本分科会では、急速進行性糸球体腎炎 (以下 RPGN) の実態把握、診療指針作成を目的として、平成 8 年度より RPGN 症例の全国多施設アンケート調査を実施してきた。平成 12 年度時点でのアンケート調査の結果 (登録症例 715 例) を踏まえ RPGN の診療指針を作成、平成 13 年度に公開・公表した。RPGN 診療指針の公表後すでに 6 年間の経過し、平成 18 年度調査時点での登録症例は 1773 例に達し、RPGN 発症数・原因疾患内訳、RPGN 診療内容、腎予後・生命予後等の経時的変化を把握する必要がある。その解析成果の公表により、本邦の RPGN 診療における現時点での標準的な診療内容を実地の臨床現場に普及させることが可能となり、診療の標準化による RPGN の予後改善のために現時点での RPGN 診療指針の改訂版の公表は必須であり、平成 20 年度時点での診療指針改訂版の作成作業に至っている。平成 20 年 8 月 30 日に開催さ

れた平成20年度第1回RPGN分科会にて、平成18年度調査1773例のデータを基にRPGNの診療指針改訂版(平成20年度版)を作成し、最終確認をメンバー間で行い、公表、公開を前提とし、日本腎臓学会学術委員会に提出し評価を受けることでメンバー間の了解を得ている。また、本年度は疫学ワーキングによる全国疫学一次調査が実施され、この一次調査に基づくRPGN症例二次調査がこれまでの全国多施設アンケート調査の延長という形式で実施されている。

「MPO-ANCA 関連血管炎の寛解維持療法におけるミゾリピンの有効性・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」

RPGN 診療指針は解析対象症例が症例集積を目的としたアンケート調査からのデータベースであり、治療指針作成のためのエビデンスレベルは高いものではなく、よりエビデンスレベルの高い治療指針作成を目指す必要がある。RPGN 診療指針においては感染症の回避を目的としより軽い免疫抑制療法の選択を推奨してきた。その結果、RPGN 診療指針公表後の本邦におけるRPGNの代表疾患であるMPO-ANCA 関連血管炎の再発率の増加が明らかとなっている。また、ANCA 関連血管炎の再発率は15～50%という本邦ならびに諸外国での報告があり、寛解導入後も再発予防のための維持療法の重要性が国内外より報告されている。過去の前向き検討としては、European Vasculitis Study Group (EUVAS) で実施された寛解導入後のシクロホスファミドとアザチオプリンが無作為試験では、再発率において差は認められなかった(N Engl J

Med 2003)。本邦で開発されたミゾリピンはANCA関連血管炎における寛解導入後の再発抑制に有効であるとの報告(Am J Kidney Dis 2004)があり、その有効性、投与方法、投与量に関する検討を目的とし前向き試験を実施するに至っている。本邦におけるRPGNの特徴に合わせた独自の有効かつ安全な寛解維持療法の開発は急務であり、高齢化社会を背景に近年増加傾向にあるRPGN症例の治療プロトコールが確立されれば、高い社会的貢献に値すると思われる。RPGN 分科会研究協力者の所属施設を中心に全国15施設にて多施設前向き研究を行い、ミゾリピンのMPO-ANCA 関連血管炎の寛解維持療法への有効性、安全性および血中濃度の関連性の群間比較(投与群、非投与群)により検証を実施している(UMIN000000708)。各施設での倫理委員会の申請、承認はすでに終了しており、平成19年1月より症例登録を開始している。平成20年12月19日時点での登録症例数は28例である。期日内の目標症例数達成を目指し、その成果に関して、平成21年度内をめどに解析、公表、公開する予定である。

(4)-1 微鏡的多発血管炎患者における退院基準に関する検討

MPAの寛解導入治療の入院時における退院時ステロイド量がアウトカムに与える影響を明らかにする

(4)-2 MPO-ANCA 関連腎炎の臨床像と予後の変遷

MPO-ANCA 関連腎炎は、高齢発症、顕微鏡的血尿、急速進行性腎炎症候群(RPGN)を特徴とする疾患である。近年、

本症は ANCA、尿検査、血清クレアチニンの測定の普及により早期発見され、その予後は改善傾向にあると考えられている。そこで、当院で過去 20 年間に経験した MPO-ANCA 関連腎炎の臨床像、治療開始時の血清クレアチニン値、予後についてその変遷を検討した。

(4)-3 顕微鏡的多発血管炎における血中サイトカイン・ケモカインの慢性糸球体腎炎症例とのレベルの差異と、臨床・病理パラメーターとの相関性の検討

顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の腎病理所見は、糸球体、間質尿細管、血管それぞれのレベルで、活動性および慢性進行性の病変を呈する。これらの病理的所見の特異性を挙げて、欧米での所見の取り扱いとも比較可能な形で、わが国固有の MPA 多発性にかんがみて、本研究班メンバーを含む全日本から報告した (Joh K, Muso E, Yamagata K et al. Clin Exp Nephrol 2008)。さらにこれらの病理パラメーターが、臨床的、免疫学的疾患活動性と連動しているかどうかを検討することを目的として、これらを生検時の臨床所見および、血中サイトカイン値と比較し、特異的に連動する所見を同定した。また、炎症性サイトカインについては、慢性の腎病変をきたす疾患として代表的な IgA 腎症患者との比較も行い、その特異性を調べた。

(4)-4 MPO-ANCA 関連血管炎における BVAS の推移と生命予後に関する検討】

血管炎の活動性指標として欧米で多く用いられている BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) を用い、MPO-ANCA 関連血管炎の予後予測が可能

かどうかを検討した。

(4)-5 半月体形成性腎炎における high mobility group box chromosomal protein-1(HMGB-1)とその受容体 receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)の関与

壊死細胞から遊離する high mobility group box chromosomal protein-1(HMGB-1)は、炎症ならびに臓器不全を惹起する新規サイトカインである。Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)は HMGB-1 の受容体の一つとして作用し、可溶性(es)RAGE は抗炎症効果を有する。そこで、本研究では腎疾患における HMGB-1 および esRAGE の関与をヒト腎生検標本およびマウス実験腎炎において検討した。

(4)-6 MPO-ANCA 関連腎炎における T 細胞表面マーカーの検討

Wegener 肉芽腫症を主とした PR3-ANCA 関連腎炎の発症には黄色ブドウ球菌由来の細菌性 superantigen の関与が報告されている。今回、MPO-ANCA 関連腎炎の発症における superantigen の関与の有無を T 細胞表面マーカーより検討した。

(4)-7 ウシアルブミンを用いたマウス半月体形成性糸球体腎炎モデルにおけるマウス系統差間の表現型解析

腎糸球体の半月体は、病理学的な予後不良因子であり、pauci-immune 型・抗 GBM 抗体型にかかわらず、急速進行性腎炎症候群 (RPGN) では特徴的な所見である。こ

れまで、多くの疾患およびそのモデル動物の病態が遺伝的に規定される主要組織適合抗原 (MHC) の型による免疫応答の特異的な傾向とエフェクターT細胞におけるTh1/Th2とそのバランスの破綻という概念で説明されてきた。

ウシアルブミン (BSA) を抗原とするマウス半月体形成性糸球体腎炎モデルは、コンジェニックマウスのB10BRを用いるが、これまでMHCおよびTh1/Th2バランスの破綻という観点から本モデルが解析されたことはなかった。本研究は、モデルの作製をB10BRと異なる系統のマウスを用いて行い、その表現型を解析することで、MHCおよびTh1/Th2バランスの関与を検討することを目的とする。

(4)-8 腎臓病における血清および尿中β-catenin濃度の検討

我々は過去にヒト半月体構成細胞に接着結合構成分子であるcadherin-catenin複合体が高発現していることを報告している (Usui J et al. Histopathology 2003)。今回、cadherin-catenin複合体の主たる構成分子であるβ-cateninが半月体形成のバイオマーカーとしての可能性を検討した。

(5) 難治性ネフローゼ症候群分科会

(5)-1 日本ネフローゼ症候群コホート研究の構築

日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを使用して、日本腎臓学会会員の協力を得て全国でネフローゼ症候群症例を前向きに調査する。その実態を把握し、現在の免疫抑制薬を使用した治療の有効性を確認する

とともに、難治性ネフローゼ症候群の発生頻度を調査し、また副作用の発生に関しても調査を行う。

(5)-2 難治性ネフローゼ症候群治療に関するプレドニゾンとシクロスポリンおよびプレドニゾンとミゾリビン併用療法の多施設共同研究

難治性ネフローゼ症候群では、ステロイドと免疫抑制薬の併用が有効であるとされてきたが、そのエビデンスは十分でない。わが国では、免疫抑制薬として細胞毒性の少ないシクロスポリン (CyA) やミゾリビン (MZR) が保険適用になっているものの、その効果を示す無作為対照試験 (RCT) は行われていない。そこで本研究班に先行する富野班では、難治性ネフローゼ症候群分科会で、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) を呈する膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) に対して、プレドニゾン (PSL) と CyA の併用に関する多施設共同研究 (PSL+CyA 研究) を、また、SRNS を呈する膜性腎症について、PSL と MZR の併用に関する多施設共同研究 (PSL+MZR 研究) を行い、CyA や MZR 併用の有効性、それらの至適用法用量や血中濃度を前向きに検討してきた。しかし、富野班の期間内には、研究計画の立案、症例登録および観察が主たる研究内容であり、その解析は今般の松尾班において行うこととなったので、解析結果を報告する。

(6) 多発性嚢胞腎分科会

1. ADPKD に加えて常染色体劣性多発性嚢

胞腎(ARPKD)も含めた診療データベースを JKDR と協調して構築、前向き解析を行う。病態の解析を行い、ADPKD が患者に及ぼす負担の定量的評価および生活様式による腎保護作用についての検討を行う。遺伝性疾患の診療において予防医学的視点から適切な医療介入のコンセンサスを得る。

2. ADPKD の診療ガイドラインを改訂する(第3版)。Clinical Question に対する構造化抄録を作成し、疾患についての知識と適切な初療を家庭医、総合医、研修医が得られるようにする。
3. CKD モデルのひとつである ADPKD について降圧療法診療のエビデンスを構築する。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無作為割付臨床試験により明らかにする。

B. 研究方法

(1) 疫学分科会

2008年7月上旬よりア)日本腎臓学会指定研修施設の教育責任者の所属する全467診療科、イ)ア)以外で旧進行性腎障害研究班RPGN分科会ならびに小児腎臓学会の全国調査の際に作成された施設リストに記載された543診療科(日本腎臓学会指定教育研修施設に属する診療科も含む)、合計1010診療科を対象に郵送によるアンケート調査を施行。2008年3月末現在受療患者実数(対象4疾患)、ならびに2007年度新規受療患者数(対象4疾患)を調査。また疾患別に、(1)IgANの組織学的予後分

類別患者数、扁桃摘除(扁桃)＋ステロイドパルス(パルス)療法の実施回数、(2)RPGNの病型診断別患者数、(3)難治性NSの病理組織型分類別患者数、(4)PKDの病型分類別患者数を調査。得られたデータを厚生労働省の患者調査、医療施設調査などの既存の資料と比較することにより各疾患ならびにその病型別の受療実数、新規受療頻度を推定する。

(2) 腎病理分科会

JRBR(2007-2008、2067例、男1105例、女962例)をデータベースとし、臨床診断、病理診断1(病因分類)、病理診断(病型分類)の3分類の他に、腎機能、蛋白尿、血尿情報を追加し統計白書の解析の資料とした。IgA腎症関連疾患(IgA腎症、紫斑病性腎炎)、急速進行性腎炎関連疾患(MPO-ANCA陽性腎炎、PR3-ANCA陽性腎炎、抗GBM抗体型腎炎)、ネフローゼ関連疾患(膜性腎症、FSGS、MCNS)、腎硬化症関連腎症(高血圧性腎硬化、糖尿病性腎症)に関して、罹患年齢層やCKD病期の頻度、層別化蛋白尿頻度、血尿頻度、肥満度の分布を解析した。

(3) IgA腎症分科会

(3)-1 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

各参加施設は、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(総糸球体数10個以上)、の症例登録基準を満たす症例について、診断後6ヵ月以内に登録用紙(エクセルファイル)を登録

センターに E-mail で送付するとともに、患者の腎生検組織標本を千葉東病院臨床研究センター腎病理研究部に送付する。さらに、各参加施設は、症例登録後 6 ヶ月ごとの臨床情報をファイルメーカーに記載し、登録センターに送付する。可能な限り長期間(10 年以上)経過を観察し、可能な症例についてはさらに長期間観察する。解析が終了した腎生検組織標本は 1 ヶ月以内に各研究参加施設に返却される。

(3)-2 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

症例の選択基準は、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。

本試験への参加の同意が得られた患者の臨床情報を FAX 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よる。その後 1-3 週目よりメチルプレドニゾン 0.5g/日 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

は経口プレドニゾン 0.5mg/kg 体重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ゾン 0.5g/日 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 クール施行する。点滴静注の以外の期間は、経口プレドニゾン 0.5mg/kg 体重を隔日投与し半年間の治療を行う。

一次評価項目は、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)率とし、二次評価項目は、Ccr の変化率、1/s-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、副作用の出現頻度とする。

(3)-3 IgA 腎症の治療に関する全国アンケート調査

2006 年に厚生労働省進行性腎障害研究班(愛知医大今井裕一教授)が行った「扁桃摘出術に関する疫学調査」の対象施設 883 施設に日本腎臓学会研修施設などを加えた全国約 1200 施設に対して調査票を送付し、アンケートを行った。各施設での 1) 扁桃摘出術の適応基準・プロトコル・年間症例数・寛解の概率・併用薬剤の有無・副作用など、2) ステロイド治療(パルスや経口)の適応・中止基準を含むプロトコル、寛解率、症例数や併用薬剤の有無、副作用など、3) 抗血小板薬の適応基準・中止の基準・症例数・副作用など、4) ACEi/ARB の適応基準、両者の比率と併

用の有無・容量・症例数・副作用など、5) その他治療(カクテル療法、免疫抑制剤、魚油等)などを調査項目とした。初期目標を、解析可能な回答数を全体の3割にあたる360施設と設定した。

(4) 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)分科会

(4)-1 顕微鏡的多発血管炎患者における退院基準に関する検討

【研究デザイン】後向きコホート研究

【セッティング】岡山大学病院腎臓内科・リウマチ膠原病内科

【対象】2006年～2008年までに寛解導入治療として35mg/kg以上のステロイドが投与され寛解が得られた患者16名

【主たる要因】退院時ステロイド量(mg/kg/日)

【アウトカム指標】感染症発症率

(4)-2 MPO-ANCA 関連腎炎の臨床像と予後の変遷

対象は1988年から2007年の間に杏林大学第一内科で経験したMPO-ANCA関連腎炎80症例(他の病型の腎炎の合併、薬剤性腎炎などは除く)。男性30例、女性50例、平均年齢 67.8 ± 11.0 歳。腎限局型を含む顕微鏡的多発血管炎74例、Churg-Strauss症候群5例、Wegener肉芽腫症1例。これらの症例を5年毎にI期(1988～1992年)、II期(1993～1997年)、III期(1998～2002年)、IV期(2003～2007年)に分類しそれぞれの臨床所見を比較検討した。

(4)-3 顕微鏡的多発血管炎における血中サイトカイン・ケモカインの慢性糸球体腎炎

症例とのレベルの差異と、臨床・病理パラメーターとの相関性の検討

MPA患者28症例、IgA腎症26症例の治療前の血清、腎生検所見を検討した。正常者53例が対象とした。臨床パラメーターとしては、血尿、蛋白尿、腎機能を用いた。また血中各種炎症サイトカインは以下の50種類をBio-Plex法で測定した(27plex:IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, TNF- α , Eotaxin, FGFbasic, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-bb, RANTES, VEGF、23plex:IFN- α 2, IL-1 α , IL-2Ra, IL-3, IL-12p40, IL-16, IL-18, TNF- β , M-CSF, MCP-3, MIF, MIG, b-NGF, TRAIL, HGF, CTACK, GRO- α , LIF, SCF, SCGF- β , SDF-1 α , ICAM-1, VCAM-1)。

(4)-4 MPO-ANCA 関連血管炎におけるBVASの推移と生命予後に関する検討

対象は1996年から2008年までの間に当科及び関連病院において、MPO-ANCA陽性で活動性血管炎症状を有し入院加療を要した99例。診断時、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後のBVAS(new/worse)、臨床データ(Cre, CRP, MPO-ANCA, IgG)及び生命予後、腎予後を調べた。また、生存群と死亡群の2群に分け、その間におけるBVASの推移、臨床データの推移を検討した。

(4)-5 半月体形成性腎炎における high mobility group box chromosomal protein-1(HMGB-1)とその受容体 receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)の関与

金沢大学旧第一内科にて腎生検を施行し

た各種腎疾患 119 例(男 48 例、女 71 例、平均 48 才)を対象とした。内訳は、急速進行性糸球体腎炎症候群 29 例、全身性エリテマトーデス 35 例、糖尿病性腎症 25 例、IgA 腎症 15 例、巣状糸球体硬化症 (FSGS) 5 例、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) 5 例、糸球基底膜菲薄化症候群 (TBMD) 5 例であった。抗ヒト HMGB-1 抗体、抗ヒト esRAGE 抗体を用いて免疫組織染色を施行し、半月体形成率をはじめ各種病理学的指標との関連を検討した。また、基礎的な検討として、マウス抗糸球体基底膜抗体 (GBM) 腎炎による半月体形成性腎炎モデルにおいて HMGB-1 の発現の検討を行った。

(4)-6 MPO-ANCA関連腎炎におけるT細胞表面マーカーの検討

MPO-ANCA 関連腎炎 12 症例を対象として、発症時に末梢血リンパ球 (PBL) を採取し、T 細胞レセプター β 鎖可変領域 (TCR-V β) を含む T 細胞表面マーカーに対する蛍光標識モノクローナル抗体で染色した後 Flow Cytometry にて解析し、正常健康人 38 例と比較検討した。

(4)-7 ウシアルブミンを用いたマウス半月体形成性糸球体腎炎モデルにおけるマウス系統差間の表現型解析

8 週齢、メスの B10BR(H2-k)、B10D2(H2-d)、および Th1 prone の C57BL/6(H2-b)、Th2 prone の Balb/c(H2-d) 各 20 匹を陳らの方法(日腎誌 29; 1987)を改変したプロトコルで惹起し、その表現型を腎組織標本にて解析した。

(4)-8 腎臓病における血清および尿中 β -catenin濃度の検討

筑波大学附属病院(文書同意)、水戸済生会総合病院腎臓内科(口頭同意、同意カルテ記載)腎臓病症例 110 例(小型血管炎関連腎障害 18、糸球体腎炎 47、糖尿病性腎症 17、腎硬化症 12、膠原病関連腎障害 2、多発性嚢胞腎 2、その他 7、健康者 6)に関して血清(サンプル数 91)尿(サンプル数 106) β -catenin 濃度を EIA キット (Assay designs 社 TiterZyme EIA)にて測定した。その結果を直線回帰分析および分散分析にて統計解析した。

(5) 難治性ネフローゼ症候群分科会

(5)-1 日本ネフローゼ症候群コホート研究の構築

本研究デザインは多施設共同の中央登録による 5 年間の前向きコホートスタディーである。

エンドポイントは

(1) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別の 1 年、5 年腎生存率、生存率

(2) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別治療反応性

(3) 原発性ネフローゼ症候群患者の合併症

(4) ステロイド、免疫抑制薬療法による副作用

患者選択基準

参加施設で新たに診断された原発性ネフローゼ症候群

除外基準

1) 2 次性ネフローゼ症候群

2) 患者本人あるいは法定代理人よりインフォームドコンセントを取得できない症例

登録時に収集するデータ項目
患者年齢、性別、病理分類、推定罹病期間、
初診日、身長、体重、浮腫の有無、 血圧、
血清総蛋白、血清アルブミン値、尿蛋白量、
血尿、血清クレアチニン値、BUN、Hb、
血清総コレステロール値、LDL コレステロ
ール値、HDL コレステロール、中性脂肪、
HbA1c

治療に関して収集するデータ
ステロイド初期投与量、ステロイドパルス
療法の回数、シクロスポリンの使用量、ミ
ゾリピンの使用量、その他のエンドキサン
の使用量、ACEI/ARB 使用の有無、スタチ
ン使用の有無、抗血小板薬の使用の有無、
アスピリンの使用の有無、ワーファリン使
用の有無、ビタミンD 使用の有無、ビスホ
スホネート使用の有無、治療による副作用
予後に関して収集されるデータ
予後に関する調査：生死、最終確認日（死
亡日）、最終確認日での寛解状態、循環器疾
患の合併の有無

効果判定の方法

本研究で用いる治療効果判定は
治療による完全寛解・無効の判定
寛解・無効については以下のように定義す
る。

完全寛解	尿蛋白の消失
不完全寛解Ⅰ型	尿蛋白 1g/day 未満 血清アルブミン 3.0g/dl 以上
不完全寛解Ⅱ型	尿蛋白 1g/day 以上 3.5g/day 未満
無効	尿蛋白 3.5g/day 以上 血清アルブミン値 3.0g/dL 未満
頻回寛解発例	6 ヶ月間に 2 回以上 の再発を示す症例
ステロイド抵抗例	ステロイド療法開始

後 8 週間以内に、蛋白尿が 1g/day 未満にな
らない症例

寛解後の再発：尿蛋白の増加を認め、ネフ
ローゼ症候群になるか、尿蛋白 3.5g/day 以
上になった場合

患者の腎機能

患者の生死

治療による副作用（新規の合併症）

循環器疾患合併症

である。

平成 21 年 1 月より、調査を開始した。

日本で発症する腎臓内科専門医が診療する
全症例をエントリーする。日本腎臓学会の
調査で平成 12, 13 年に行われた腎生検数が
5517 件、5741 件であり 2)、腎病理標準化
委員会の腎生検のレジストリーから腎生検
の約 20%がネフローゼであるため、ネフロ
ーゼ症候群の症例の集積数は 1 年に最大
2000 例と思われる。

(5)・2 難治性ネフローゼ症候群治療に関す
るプレドニゾンとシクロスポリンおよび
プレドニゾンとミゾリピン併用療法の多
施設共同研究

PSL 40mg/日を 1 カ月経口投与しても尿
蛋白が 1g/日以下にならなかった SRNS に
対して、PSL+CyA 研究では CyA3mg/kg
体重/日の投与量を、無作為に食前 1 回投与
群（分 1 群）と 2 分割投与群（分 2 群）に
分けて 1 年間（48 週）比較し、PSL+MZR
研究では MZR150mg/日の投与量を 1 回投
与群（分 1 群）と 3 分割投与群（分 3 群）
に無作為に分けて 2 年間比較する。また、
それぞれの研究で、トラフ値(C0)と服用後 2

時間(C2)の血中濃度を測定し、観察終了時の治療効果と比較する。

(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

(1) 疫学分科会

a. アンケート回収状況：全 467 診療科中 158 科 (33.8%)、回答票を郵送した全 1010 診療科中 235 診療科(208 施設) (22.6%) から回答を得た。うち 210 診療科(183 施設) (89.3%) は日本腎臓学会指定研修施設に属していた。

b. 集計結果

2008年3月末現在の疾患別受療患者実数は IgAN 15612 人、RPGN 1888 人、NS 8868 人 (うち難治性 1524 人)、PKD 1787 人、2007 年度疾患別新規受療患者数は IgAN 2480 人、RPGN 586 人、難治性 NS 555 人、PKD 414 人であった。疾患別調査項目の主な結果は次の通り。IgAN：2008年3月末現在の全患者に占める組織学的予後比較的

不良一不良群の比率は 38.6%、2007 年度新規受療患者に占める組織学的予後比較的不良一不良群の比率は 51.0%であった。2007 年度に扁摘+パルス療法は 1033 回行われた。RPGN：2008年3月末現在の全患者に占める比率は MPO-ANCA 型 79.5%、PR-3 ANCA 型 5.8%、抗 GBM 抗体型 4.2%、その他 10.5%、2007 年度新規受療患者に占める比率は MPO-ANCA 型 76.7%、PR-3 ANCA 型 7.3%、抗 GBM 抗体型 5.4%、その他 10.5%であった。2007 年度の抗 GBM 抗体型 RPGN の新規受療は 32 例であった。難治性 NS：2007 年度新規受療患者に占める比率は MN57.3%、FSGS 22.1%であった。PKD：2007 年度の ARPKD 新規受療は 13 例であった。

c. 回答施設の病床規模別分布

回答 208 施設の総病床数は 120341 床で、腎臓学会研修施設の総病床数(242259 床)の約 50%に相当し、病床規模別分布はほぼ相同であった。

d. 厚労省平成 17 年度患者調査による腎疾患患者数推計

平成 17 年の厚労省患者調査より「末期腎不全を除く糸球体疾患、腎尿細管間質疾患」の受療患者数は約 107000 人と推定された。

(2) 腎病理分科会

臨床診断は慢性腎炎症候群 (CGN 群) 55%、ネフローゼ症候群 (NS 群) 19%、急速進行性糸球体腎炎群 (RPGN 群) 5%、反復性持続性血尿 3%、急性腎炎群 (AGN 群) 2%、その他 16%であった。病因分類では、原発性腎炎 27%、IgA 腎症 30%、糖尿病性腎症 6%、ループス腎炎 4%、ANCA 陽性腎炎 4%、その他 25%であつ

た。病型分類では、メサンギウム増殖性腎炎45%、膜性腎症10%、微小糸球体変化9%、半月体形成性腎炎5%、巣状分節性糸球体硬化症5%、MPGN2%、管内増殖性腎炎2%であった。その年代別分布では、10歳代をピークに反復性持続性血尿群、10歳代と70歳代をピークにNS群(MCNS18%、膜性腎症18%、FSGS6%、糖尿病性腎症8%、その他30%)、70歳代をピークにRPGN群が見られた。CGN群は、若年群と中年群の2相性であり、IgA腎症50%(10歳代と50歳代)、一次性腎炎群(21%)、そして、紫斑病腎炎(0歳代と70歳代)、糖尿病腎症(60歳代)、高血圧性腎症(60歳代)は2~4%であった。

腎機能では、IgA腎症はeGFR=80をピークに正規分布を示しCKD3期までが大半であった。ネフローゼ関連腎症では、微小変化はCKD1~2期が大半であるのに比して膜性腎症と巣状分節性硬化症はCKD2期と3期が主体。ANCA関連腎症はeGFR=0-20をピークにCKD4~5期がピークであるがCKD1~3期の軽症型も見られた。糖尿病性腎症と腎硬化症はeGFR=40をピークに正規分布でCKD3期をピークとした。一日蛋白尿の基準では、IgA腎症は1g/day以下が主体であるが、紫斑病性腎炎は1g/dayから3g/dayへの拡がりを示した。ネフローゼ関連疾患において、膜性腎症と膜性増殖性糸球体腎炎はネフローゼ型が50%~60%であったのに比して巣状分節性糸球体硬化症では30%であった。ANCA関連腎症では、1g/day以下が主体。硬化性糸球体症において、糖尿病性腎症が3g/day以上がピークであるが高血

圧性糸球体硬化症では1g/day以下が主体であった。血尿の基準では、IgA腎症、紫斑病性腎炎、ANCA関連腎炎は血尿主体型。糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症、アミロイド腎症は非血尿主体型。膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症は血尿・非血尿の中間型であった。肥満関連情報では、原発性腎炎、IgA腎症、紫斑病性腎炎、ネフローゼ関連腎症、ANCA関連腎症はBMI=20-25ピークで正規分布を示した。腎硬化症関連腎症(糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症)はBMI=20-25にピークがあるがBMI=25-30に肩あがりを示した。

(3) IgA腎症分科会

(3)-1 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

平成20年12月5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13施設、登録患者数は85例である。現在、腎臓病総合レジストリー

(J-KDR/J-RBR)を用いて症例登録が可能となるシステムを構築中であり、これにより更なる症例の登録を図る。

(3)-2 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

平成20年12月31日現在で、登録症例数は42例(扁桃・ステロイドパルス療法群、ステロイドパルス療法単独群ともに21例)であり、平成20年3月時点で1次評価項目である治療後12ヵ月後の臨床的寛解例(尿蛋白陰性化かつ顕微鏡的血尿消失例)の割合について、両群間に有意な差は認められ

ていない。

(3)-3 IgA腎症の治療に関する全国アンケート調査

IgA腎症の治療に関するアンケート調査表を、平成20年11月に全国の約1200施設に送付し、締め切りの12月6日までに約300施設より回答を得た。回答が得られなかった大学病院を含む約400の主要施設に対し12月中旬に再度依頼状を送付した。1月9日現在、397施設(33.1%)より回答が得られ、そのうち解析可能な回答は364施設(30.3%)であった(小児科/内科:約1/3)。現在解析を進めており、1月25日の発表会では扁摘パルス治療に関するアンケート結果の一部を報告する予定である。

(4) 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)分科会

(4)-1 顕微鏡的多発血管炎患者における退院基準に関する検討

対象患者の年齢は 68.1 ± 7.5 才、男性9例・女性7例であった。初回プレドニゾン(PSL)投与量は 0.68 ± 0.20 mg/kgであり、退院時投与量は 0.45 mg/kgであった。感染症の発症は5例に見られ、CMV抗原陽性が4例、帯状疱疹が1例であったがCMV抗原陽性症例はいずれも入院中に見られた。退院時PSL 0.5 mg/kg/日以下の群では 0.5 mg/kg/日以上に比較して、有意に男性が多かった(88.9% v.s. 28.6%, $P=0.0134$)。この背景には男性で、カルソンスコアが高値の傾向があり(1.7 ± 0.6 v.s. 0.3 ± 0.7 , $P=0.1421$)、発症時の患者背景に影響を受けている可能性が示唆された。また、退院時PSL 0.5 mg/kg/日以下の群では

免疫抑制剤を使用した患者が多く、HbA1cが高値傾向であったが統計学的な有意差は認めなかった。感染症の発症については、退院時のPSL量とは関連を認めず、唯一HbA1Cとの有意な関連を認めた($7.4 \pm 0.4\%$ v.s. $5.7 \pm 0.3\%$)。

【考察】今回の検討から、患者背景や併用治療、合併症などの要因で退院の判断が行われている現状が明らかとなった。今後さらに症例を集積し、これらの要因を交絡因子として多変量解析を行い退院時PSL量が予後に与える影響について検討を加える必要がある。

(4)-2 MPO-ANCA関連腎炎の臨床像と予後の変遷

1) 症例数は、I期14例、II期9例、III期20例、IV期37例と最近の10年間に増加を認めた。2) 初診時平均年齢はI期61.8歳、II期67.6歳、III期67.7歳、IV期70.2歳と徐々に高齢化していた。3) 治療開始6ヶ月以内の生存率はI期71.4%、II期77.8%、III期80.0%、IV期89.2%、6ヶ月以内の透析導入率はI期50.0%、II期44.4%、III期20.0%、IV期24.3%と近年の予後改善傾向を認めた。4) 治療開始時平均血清クレアチニン値(mg/dl)はI期5.9、II期7.5、III期3.6、IV期3.1であった。

(4)-3 顕微鏡的多発血管炎における血中サイトカイン・ケモカインの慢性糸球体腎炎症例とのレベルの差異と、臨床・病理パラメーターとの相関性の検討

1.27plexの血中サイトカインの検定ではMPAで多くが優位に正常人に比し上昇していたが、IgA腎症ではIL8、IL15、

IL17, PDGFのみが優位上昇をしめしており、MPAの急性期のサイトカインストーム状況を示唆した。2. 血尿とは、IL8, IL15, M-CSF, MCP-1のレベルが正の相関を示し、タンパク尿ではこれに加えて、IL18, IL12p40が有意であった。腎機能の指標とIL18とは負の相関をしめした。3. 病理所見の各種パラメーターとの比較では、M-CSFが、細胞線維性半月体形成度、間質細胞浸潤と尿細管萎縮と、IL12p40は活動性半月体形成と連動しており、各部の硬化性病変とは、SCFが正のIP10 (CXCL-10)とは負の相関を示した。

(4)-4 MPO-ANCA 関連血管炎における BVAS の推移と生命予後に関する検討

対象症例の年齢は 67 ± 12 歳、男女比は 35:64、血清クレアチニン 4.1 ± 2.9 mg/dl、CRP 6.5 ± 6.8 mg/dl、MPO-ANCA 355 ± 547 EUであった。6ヶ月後の時点での透析移行率は31%、死亡率は16%であった。生存群は83例であり、平均年齢 66 ± 12 歳、診断時血清クレアチニン 4.0 ± 2.0 mg/dl、CRP 6.0 ± 6.9 mg/dlであった。死亡群は16例であり、平均年齢 74 ± 8 歳であった。その死因は9例が感染、血管炎が2例、心血管系イベントが2例、その他が3例であった。

両群における BVAS (new/worse) を比較すると、入院時の BVAS は生存群 14 ± 5 点、死亡群 17 ± 4 点と有意に死亡群が高値であった。(p=0.026) 1ヶ月後の BVAS は生存群 0.5 ± 1.9 点、死亡群 (n=14) 4.3 ± 7.2 と有意に死亡群が高値 (p=0.00009) であり、3ヶ月後の BVAS は生存群 0.4 ± 1.5 点、死亡群 (n=10) 2.8 ± 5.6 点と有意に死亡群が高値であった。(p=0.002)

(4)-5 半月体形成性腎炎における high mobility group box chromosomal protein-1(HMGB-1)とその受容体 receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)の関与

HMGB-1 および esRAGE は、糸球体ならびに間質に発現がみられた。また二重染色により間質および糸球体に浸潤する HMGB-1 陽性細胞の一部は CD68 陽性マクロファージ(MΦ)および好中球であることが確認された。糸球体および間質の HMGB-1 および esRAGE 陽性細胞数はいずれの腎疾患においても TBMD ならびに FSGS/MCNS に比し増加した。病理学的指標との関連では、HMGB-1 陽性細胞数は線維細胞性一線維性半月体形成率と相関した (r=0.65, p<0.01)。さらに、間質病変においては、HMGB-1 陽性細胞数は間質線維化 (r=0.48, p<0.05)と相関した。間質、糸球体内 HMGB-1 陽性細胞数はステロイド療法後に疾患活動性の低下とともに減少した。一方、esRAGE 陽性細胞数は病理学的所見に相関せず、治療による変化もみられなかった。また、マウス GBM 腎炎による検討では、半月体形成およびアルブミン尿の増加に伴い、糸球体および尿細管上皮細胞に HMGB-1 陽性細胞の増加が確認された。

(4)-6 MPO-ANCA 関連腎炎における T細胞表面マーカーの検討

MPO-ANCA 関連腎炎においては、PBL中の CD3 陽性細胞 (T細胞) の有意な減少を認めた ($58.0 \pm 19.0\%$ vs $70.2 \pm 6.6\%$, P=0.03) が、CD19 陽性細胞 (B細胞)、CD16 陽性細胞に関しては正常人と有意差は認め

られなかった。CD3 陽性細胞中の CD4 陽性細胞 (helper T 細胞)、CD8 陽性細胞 (suppressor/cytotoxic T 細胞) の割合も両群間に有意差は認めなかったが、MPO-ANCA 関連腎炎においては CD4 陽性細胞中の CD45RO 陽性細胞 (memory T 細胞) の割合が有意に高値であった ($56.2 \pm 25.0\%$ vs $35.7 \pm 16.9\%$, $P < 0.01$)。TCR-V β の usage に関しては、TCR-V β 5.2+5.3 陽性細胞の割合がやや高値であったが、その他の 17 種類の TCR-V β 陽性細胞の割合には両群間に有意差は認められなかった。

(4)-7 ウシアルブミンを用いたマウス半月体形成性糸球体腎炎モデルにおけるマウス系統差間の表現型解析

B10 系統で MHC の異なる B10BR、B10D2 で同様の半月体形成性腎炎が認められたが、B10D2 と同一の MHC をもつ Balb/c では認められなかった。また、Th1 prone である C57BL/6、Th2 prone の Balb/c 共に糸球体腎炎像は軽度であった。解析のまとめを以下に記す。

	B10BR	B10D2	C57BL/6	Balb/c
MHC	H2-k	H2-d	H2-b	H2-d
半月体	(++) (+)	(++) (+)	(-)	(-)
メサン ギウム 増殖	(++) (+)	(++) (+)	(±)	(++)
尿細管 間質病 変	(++) (+)	(++) (+)	(-)	(-)

(4)-8 腎臓病における血清および尿中 β -catenin 濃度の検討

1. 血清 β -catenin 濃度は eGFR と負の相関 ($p < 0.01$) があり、尿中 β -catenin 濃度と正の相関 ($p < 0.01$) があつた。尿中 β -catenin 濃度は半月体形成率 ($p = 0.63$)、全節性硬化糸球体率 ($p = 0.47$)、間質障害面積 ($p = 0.07$) のいずれとも相関しなかった。
2. 小型血管炎関連腎症では他の腎臓病に比較し、血中 (平均 4.45 ng/mL , 全体平均 1.04 ng/mL)・尿中 β -catenin 濃度 (平均 1.13 mg/gCre , 全体平均 0.4 mg/gCre) は有意に高値であつた。

(5) 難治性ネフローゼ症候群分科会

(5)-1 日本ネフローゼ症候群コホート研究の構築

日本ネフローゼ症候群コホート研究を立ち上げ、平成 21 年 1 月 1 日より UMIN にて登録可能な体制を構築した。

(5)-2 難治性ネフローゼ症候群治療に関するプレドニゾンとシクロスポリンおよびプレドニゾンとミゾリピン併用療法の多施設共同研究

これまで、PSL+CyA 研究については 65 例 (膜性腎症 51 例、FSGS 14 例)、PSL+MZR 研究については膜性腎症 50 例の登録があつた。

PSL+CyA 研究では、48 週までの観察を終了した 45 例 (膜性腎症 36 例、FSGS 9 例) において、分 1 群 (24 例)、分 2 群 (21 例) とも有意に尿蛋白は減少したが、両群間での有意差はなかつた。しかし、CyA 血中濃度を測定した 42 例 (膜性腎症 33 例、FSGS 9 例) を、C2 平均値 600 ng/ml 以上 (A 群 25 例) と以下 (B 群 17 例) に群分けすると、尿蛋白は A 群で著明に減少しており、1 年後の完全寛解導入率や尿蛋白の

10%以下への減少率も A 群で有意に高かった。

D. 考察

(1) 疫学分科会

アンケート回答率、回答施設の病床数より、腎臓学会研修施設における2008年3月末現在の対象4疾患の受療患者実数は、約4～6万人、疾患別にはIgAN 31000～47000人、RPGN 3800～5700人、難治性NS 3100～4700人、PKD 3600～5400人と推計された。同様に2007年度の新規受療患者数は疾患別にIgAN 5000～7500人、RPGN 1200～1800人、難治性NS 1100～1700人、PKD 800～1300人と推定された。また稀少疾患（抗GBM抗体型RPGN 32例、ARPKD 13例）の拾い上げが可能であった。

(2) 腎病理分科会

腎生検病理はCKDの早期発見、早期適正治療に必要な役目を果たしているため、疫学調査がその出発点となる。実際の登録上の問題点、上記の分類の利点と欠点、そして、諸外国との比較による日本人の特殊性など今後の進むべき方向を討議したい。

(4) (4)急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) 分科会

(4)-2 MPO-ANCA 関連腎炎の臨床像と予後の変遷

MPO-ANCA 関連腎炎の予後は、ANCA 測定的一般化、検尿システムの普及による早期発見などにより着実に改善傾向にあると思われる。しかし、治療開始時のクレアチニン値も依然として高い。このため、さらなる予後改善には、より早期の診断が必要である。現在、わが国では、高齢者人口の

増加にも関わらず、経済状況の悪化などによる高齢者の受診率の低下が懸念されている。さらに、後期高齢者の基本健診項目からの尿潜血反応、血清クレアチニン測定の除外もあり、MPO-ANCA 関連腎炎診断の遅れが危惧される。このため、これまで以上に尿検査や血清クレアチニン測定の必要性を踏まえた医療活動が重要である。

(4)-3 顕微鏡的多発血管炎における血中サイトカイン・ケモカインの慢性糸球体腎炎症例とのレベルの差異と、臨床・病理パラメーターとの関連性の検討

MPO-ANCA 関連腎炎では急性期にサイトカインストームの様相を呈するが、その中でも本疾患の炎症性及び硬化所見とそれぞれ相関するサイトカインが同定出来、今後これらのサイトカインの動向を見ることで、特異的組織病変を類推できる可能性が示された。一方、これらの検討より、炎症の指標となる特異的病理パラメーターを選別することの可能性も示唆された。

(4)-4 MPO-ANCA 関連血管炎における BVAS の推移と生命予後に関する検討

死亡群における経時的 BVAS は生存群に比し高値であった。一方で、死因の6割が感染死であり、免疫抑制の程度にも留意する必要があった。経時的 BVAS の検討は治療面でも重要な指標と考えられる。

(4)-5 半月体形成性腎炎における high mobility group box chromosomal protein-1(HMGB-1)とその受容体 receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)の関与

ヒト腎生検標本での検討では HMGB-1、

esRAGE 系のうち HMGB-1 発現亢進が半月体形成性糸球体腎炎の糸球体病変および間質線維化に関与することが示された。また、マウス GBM 腎炎でも、糸球体および尿細管上皮細胞における HMGB-1 発現亢進が確認された。

(4)-6 MPO-ANCA 関連腎炎における T 細胞表面マーカーの検討

MPO-ANCA 関連腎炎においては TCR-V β の usage の偏りは確認できず、一方、memory T 細胞の割合が高値であったことより、superantigen より conventional antigen の関与の方が大きいものと推測された。

(4)-7 ウシアルブミンを用いたマウス半月体形成性糸球体腎炎モデルにおけるマウス系統差間の表現型解析

B10 系統で MHC の異なる B10BR、B10D2 では同様の表現型が認められ、MHC が同一の B10D2 と Balb/c の間には表現型に大きな差異が存在することから、MHC の関与を単純に規定することはできない。また、本マウスモデルは、BSA を感作しマウス血中内に抗 BSA 抗体を大量に産生させた後、BSA を再投与して免疫複合体を形成させるため、Th2 prone の Balb/c で強い腎炎が生じると予想されたが、Balb/c での糸球体腎炎像は軽度であった。一方、抗 GBM 型マウスモデルでは Th1 の関与が示唆されているが、C57BL/6 では糸球体腎炎像はほとんど生じなかった。このことから、Th1/Th2 バランスの破綻のみで本モデルを説明することも困難である。

BSA を用いたマウス半月体形成性腎炎モデ

ルの発症は、MHC あるいは Th1/Th2 バランスに規定されるのではなく、B10 系統の未知遺伝子が関与すると考えられる。

(4)-8 腎臓病における血清および尿中 β -catenin 濃度の検討

腎機能低下に伴い血清 β -catenin 濃度は上昇し、同時に尿 β -catenin 濃度も高値となる傾向にある。血清（および尿） β -catenin 濃度は小型血管炎症例では異常高値が存在し、限られた症例数での検討ながら他疾患との比較ではより高値であり、小型血管炎診断のバイオマーカーとなる可能性がある。尿中 β -catenin 濃度は半月体形成を含む腎組織障害のバイオマーカーにはならない。今後症例数を増やして更なる症例の追加解析が必要である。

(5) 難治性ネフローゼ症候群分科会

(5)-2 難治性ネフローゼ症候群治療に関するプレドニゾンとシクロスポリンおよびプレドニゾンとミゾリピン併用療法の多施設共同研究

CyA 投与時の血中濃度の重要性が指摘されているが、これまでは、トラフ値の測定が推奨されてきた。しかし、今回の研究では、C2 が CyA 併用の有効性を示す上で有意であることが明らかになった。CyA 血中濃度と SRNS の治療効果の関係を示すエビデンスは世界的にみてもこれまでなかったため、この結果は CyA の治療指針を検討する上で意義深いものと思われる。

なお、PSL+MZR 研究については、観察期間が 2 年であり、まだ観察終了症例も少ないため、解析結果は次年度に報告する。