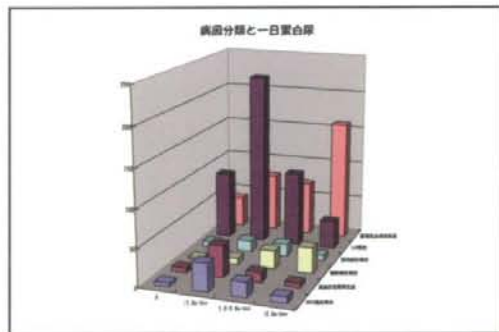


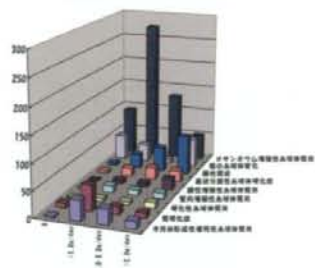
結果2 腎機能

- 1) IgA腎症  
eGFR-80をピークに正規分布を示しCKD 3期までが大半であった。
- 2) ネフローゼ性腎臓病  
微小変化はCKD 1-2期が大半であるのに比して、慢性腎臓病と糸球体腎炎はCKD 2期と3期が主体。
- 3) ANCA関連腎臓病  
eGFR-0-20をピークにCKD 4-5期がピークであるがCKD 1-3期の軽症型も見られた。
- 4) 硬化性腎臓病  
糖尿病性腎臓病と硬化性腎臓病はeGFR-40をピークに正規分布でCKD 3期をピークとした。

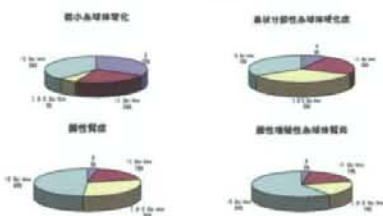
尿蛋白(一日蛋白尿)について



病型分類と1日蛋白尿



病型分類と1日蛋白尿 (2007~2008)

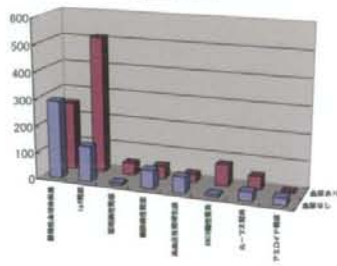


結果3 一日蛋白尿の基準

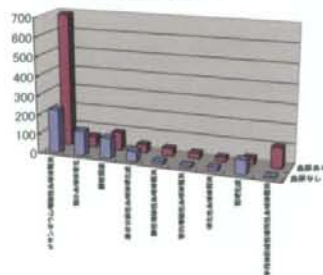
- 1) IgA腎症は1g/day以下が主体であるが、紫斑病性腎炎は1g/dayから3g/dayへの幅が广く指示した。
- 2) ネフローゼ関連疾患  
膜性糸球体腎炎は3g/day以上が主体。  
膜性腎症と膜性増殖性糸球体腎炎は、ネフローゼ型が50%—60%であったのに対して、巣状分節性糸球体硬化症では30%であった。
- 3) ANCA関連腎症では、1g/day以下が主体。
- 4) 硬化性糸球体症  
糖尿病性腎症が3g/day以上がピークであるが、高血圧性糸球体硬化症では1g/day以下が主体であった。

## 血尿について

病型分類と血尿



病型分類と血尿

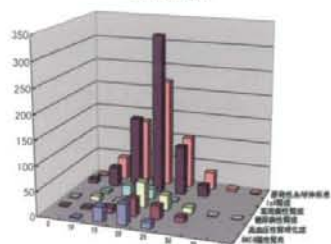


結果 4 血尿の基準

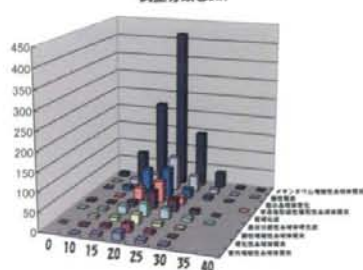
- 1) IgA腎症、紫斑病性腎炎、ANCA関連腎炎は血尿主体型。
- 2) 膜性腎症、最終分節性糸球体硬化症は血尿・非血尿の中間型であった。
- 3) 硬化性腎症、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症、アミロイド腎症は非血尿主体型。

肥満 (BMI)について

病型分類とBMI



病型分類とBMI



結果5 肥満関連情報

- 1) 膜性腎炎、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。
- 2) 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) 微小変化糸球体はBMI-20-25ピークであるが、BMI-15-20の肩あり。

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
	富野康日己	順天堂大学医学部腎臓内科
研究協力者	宇都宮保典	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	遠藤正之	東海大学医学部腎代謝内科
	木村健二郎	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
	坂本なほ子	国立成育医療センター研究所成育疫学研究室
	柴田孝則	昭和大学医学部腎臓内科
	鈴木祐介	順天堂大学医学部腎臓内科
	服部元史	東京女子医科大学腎臓小児科
	堀越哲	順天堂大学医学部腎臓内科
	古巣朗	長崎大学医学部第二内科
	吉川徳茂	和歌山県立医科大学小児科
	吉村光弘	金沢医療センター第一内科

**研究要旨**

IgA 腎症分科会では、「IgA 腎症診療指針 第2版」における予後分類の改正を目的に、平成17年度より全国16施設の協力を得て、腎生検後5年以上経過を観察し得た症例および透析移行した症例287例を対象に腎病理所見と予後の関連を後ろ向きに解析した。その成績をもとに病理学的および臨床的重症度分類を加味した透析導入リスクの層別化（低・中等・高・超高リスク群）を行い、新たな予後分類として提示した。この新たな予後分類の妥当性を検証し、治療に対する反応性・腎機能予後と腎病理所見との関連を明らかにするため、新規IgA腎症患者を対象に、「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」を開始し、本年度より積極的な症例登録に取り組んでいる。さらに現在実施中の「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（ランダム化比較試験）」についてもさらなる症例登録を図っている。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】**

**A. 研究目的**

IgA 腎症分科会では、「IgA 腎症診療指針 第2版」における予後分類の改正を目的に、

2005年4月より全国16の腎専門施設の協力を得て、腎生検後5年以上経過を観察し得た症例および透析に移行した症例の腎病理所見と予後の関連を後ろ向きに解析する「IgA 腎症の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」を展開してきた。対象患者 287 例を解析した結果、糸球体病変と腎予後(慢性透析導入)との関連では、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、線維性半月体が透析導入と有意な関連を示した。これらのいずれかの病変を有する糸球体の割合により、組織学的重症度(H-Grade)分類(表1)を作成したところ、重症度が増すにつれて透析導入へのオッズ比が有意に高くなることが示された。臨床的指標では、生検時尿蛋白、血清Cr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(C-Grade I~III)分類(表2)が透析導入を予測する上で有用であった。さらに、H-GradeにC-Gradeを加味することで、透析導入に関する3×3のリスク表(表3)を作成したところ、同じH-Gradeの場合でもC-Gradeが上がるほど、また同じC-Gradeの場合でもH-Gradeが上がるほど透析導入リスクのオッズ比は高まることが明らかとなり、この透析導入リスクの層別化の有用性が示唆された。これをもとに、IgA腎症患者の透析導入リスクを低・中等・高・超高リスク群の4つに大別することが可能となった(表4)。

この新たな予後分類の妥当性を検証し、治療に対する反応性・腎機能予後と腎病理所見との関連を明らかにするため、新規IgA腎症患者を対象とした長期前向きコホート研究、「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」を開始し、本年度より積極的な症例登録に取り組んでいる。さらに、次年度より全国規模で多くの施設が本研究に参加できるようにするため、日本腎臓学会が推進する腎臓病総合レ

ジストリー・腎生検レジストリー(J-KDR・J-RBR)を通じた患者登録システムを現在構築中である。

## B. 研究方法

### 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

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) 患者登録までに必要な手順

- a) 各施設は本プロトコルを施設の倫理委員会(機関審査委員会)に提出し、本研究実施の承認を得る。
- b) 倫理委員会による承認書をFAXにて登録センターへ送る。倫理委員会による承認を登録センターで確認した後に、登録センターよりID、パスワードが送付され、腎臓病総合レジストリー(J-KDR)の二次研究として、Webサイトからの患者登録が可能となる。FAX先:登録センター 03-3433-4297
- c) 登録センターへのFAXと同時に、J-KDRに未登録の施設においては、各施設代表1名が日本腎臓学会ホームページよりINDICEパスワード発行書類をダウンロードし必要な手続きを行なった後に、日本腎臓学会(office@jsn.or.jp)に申請する。内容確認後、日本腎臓学会事務局よりそれぞれの施

設へパスワードを郵送通知する。J-KDR への症例の登録方法に関しては、ホームページにある登録手順を参照する。

### 3) 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ら症例は診断後 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。

### 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、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。腎生検組織標本は原則として PAS、HE、Masson (又は Azan)、PAM 染色を必須とする。腎病理所見のデータベース化にあたっては、IgA 腎症の病理所見に関する国際的標準化に従って、病理医間の所見の読みのばらつきを最小化することが重要なため、腎生検組織標本を複数の腎病理医に回覧し、登録病理所見の客観性・再現性の向上に努める。

### 5) 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。

### 6) 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。

### 7) 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。

観察期間: 可能な限り長期間 (10 年以上)

登録期間:

第 1 回登録期間: 2005 年 4 月 1 日～2007 年 3 月 31 日

第 2 回登録期間: 2007 年 4 月 1 日～2009 年 3 月 31 日

第 3 回登録機関: 2009 年 4 月 1 日～2011 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

平成21年1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20施設、登録患者数は96例である。このうち、臨床データの解析が可能な患者は78例、病理標本の解析が可能な患者は55例である。

登録患者96例の腎生検時の臨床的背景を表5に示す。男女比は3:2、平均年齢は36歳で、18歳未満の小児例は9例(12.8%)と少ない。尿蛋白排泄量、血清CrおよびeGFRの平均値はそれぞれ1.4 g/日、0.9 mg/dl および80.5 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>である。

これら96例のうち、病理標本および臨床データの解析が可能であった41例について、新たな透析導入のリスク表における度数分布をみたものが表6である。病理学的重症度については、透析導入と関連する糸球体病変(表1を参照)が全糸球体の50%未満に留まる症例(H-Grade IとII)は全41例中28例(68.3%)であるのに対して、75%以上のH-Grade IVはわずかに1例のみである。一方、臨床的重症度は、C-Grade I、II、IIIが1:2:1の割合で分布している。両者を加味した透析導入の各リスク群の内訳は、低リスク群6例、中等リスク群20例、高リスク群7例、超高リスク群8例である。

これら41例のうち、症例登録後6ヶ月時点での臨床データが入手できた33例について、腎生検後に行われた治療法を4つのリスク群別に解析し、図1に示した。ステロイド療法は、中等リスク群(47%)および高リスク群(40%)の症例を主体に施行されており、RAS阻害薬は高リスク群(80%)および超高リスク群(67%)の症例に高頻度に投与されている。扁桃摘は中等リスク群

の2症例にのみ施行されている。

#### D. 考察

IgA腎症分科会では、昨年度まで新たな予後分類を作成するための「IgA腎症の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」を推進してきたため、本研究への登録症例数は、平成21年1月21日現在で96例に留まっている。

これまでの解析で、登録患者の新たなリスク表における度数分布については、H-Grade IとIIの症例、すなわち透析導入と関連する糸球体病変が50%未満の症例が全体の68.3%を占めており、IgA腎症が巣状の糸球体病変を呈しやすいことを反映していると考えられる。またH-Grade IVの最重症例はわずかに1例のみであり、今回H-Grade IVをIIIと合わせて3×3のリスク表としたことの妥当性が示唆された。

本研究では、IgA腎症患者の腎病理所見と腎機能予後を10年以上におよぶ長期間の前向き観察によって明らかにするとともに、腎生検時の組織学および臨床的重症度と、ステロイド療法、扁桃摘+ステロイドパルス療法、RAS阻害薬等の治療に対する反応性との関係を明らかにすることを目的としている。そのためには、全国規模で多くの施設が本研究に参加でき、より多くの患者を登録できるシステムの構築が必須である。その意味から、現在日本腎臓学会が推進している腎臓病総合レジストリー(J-KDR)を通して患者登録が可能となるシステムを構築し、本長期前向きコホート研究の質の向上ならびに継続性の担保を図りたい。

## 【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

#### 2. 方法

試験の流れを図 2 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ゾン 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ゾン 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ン 0.5mg/kg BW 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

##### a) 患者背景

(1) 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

(2) 疾患要因: IgA腎症の診断時期 (年・月)、

既往歴、合併症

(3) 治療要因: 既治療歴

##### b) 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。

##### c) 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

観察期間: 1年間

登録期間: 2005年4月1日~2010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. 結果および考察

平成21年2月12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23施設、登録患者数は47例である。このうち、現在解析可能な42症例 (扁桃・ステロイドパルス療法群20例、ステロイドパルス療法単独群22例) の治療開始前の臨床病

理学的背景を表 7 に示す。治療前の性別、年齢、eGFR、尿蛋白排泄量、平均血圧に、両群間で有意な差は認められていない。尿蛋白排泄量の推移、1 日尿蛋白排泄量の基礎値からの変化率の推移、および症例ごとにみた尿蛋白排泄量の変化率の推移をそれぞれ図 3、4、5 に示す。尿蛋白排泄量および 1 日尿蛋白排泄量の基礎値からの変化率は、両群においていずれも治療前に比し有意な減少を示し、両群間に有意差は認められていない。尿蛋白排泄量の変化率の推移を症例ごとに検討すると、扁摘・ステロイドパルス療法群に比べてステロイドパルス療法単独群では、尿蛋白減少に時間を要する症例がみられたが、12 ヶ月の時点では両群とも大半の症例が 60%以上の尿蛋白減少率を呈していた。図 6 は、尿蛋白の陰性化 (0.2g/日未満) および顕微鏡的血尿の消失 (尿沈渣赤血球 5/hpf 未満) を、図 7 は臨床的寛解 (両者を満たすもの) を呈した症例の割合を、それぞれ経時的に示したものである。扁摘・ステロイドパルス療法群およびステロイドパルス療法単独群における尿蛋白陰性化例、顕微鏡的血尿の消失例、および臨床的寛解例の割合は、それぞれ 8 例中 2 例 (25%) と 10 例中 6 例 (60%)、8 例中 7 例 (88%) と 10 例中 12 例 (83%)、および 2 例中 7 例 (29%) と 6 例中 9 例 (67%) であり、両群間に有意な差は認められていない。

以上の成績はあくまで中間報告であり、現段階では十分な症例数に達していないため明確な結論を得るためには更なる症例の蓄積が必須である。患者登録期間はあと 1 年余りを残すのみとなり、日本腎臓学会の支援のもと全国規模で多数の施設に参加を

呼びかけ、登録患者数の増加を図りたい。

#### D. 研究発表

(論文発表)

1. 城謙輔、小池健太郎、北村博司、小此木英男、宇都宮保典、川村哲也. IgA 腎症の病理診断の標準化. 腎と透析 2008;64:43-50.
2. 城謙輔. IgA 腎症の病理学的分類 (国際分類の基本的考え方も含めて). 日腎会誌 2008; 50: 448-455.
3. 川村哲也、城謙輔. IgA 腎症の新たな重症度分類の試案. 御手洗哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克 編. Annual Review 腎臓 2009. 東京:中外医学社, 2009; 87-94.

(学会発表)

1. 川村哲也、宇都宮保典、宮崎陽一、小此木英男、城謙輔. 特別企画 2; 進行性腎障害における診療指針の作成 - 組織学のおよび臨床的重症度に基づいた IgA 腎症の新たな予後分類 -. 第 51 回日本腎臓学会学術総会 2008.

表1. 組織学的重症度分類

組織学的重症度	全節状硬化+ 分節状病変*を 有する糸球体 /総糸球体数	急性病変 のみ	急性病変 + 慢性病変	慢性病変 のみ
H-Grade I	0~24.9%	A	A/C	C
H-Grade II	25~49.9%	A	A/C	C
H-Grade III	50~74.9%	A	A/C	C
H-Grade IV	75%以上	A	A/C	C

\* 急性病変(細胞性半月体、線維細胞性半月体、係蹄壊死)  
慢性病変(分節状硬化、線維性半月体)

表2. 臨床的重症度分類

臨床的重症度	尿蛋白 (g/日)	eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
C-Grade I	<0.5	/
C-Grade II	0.5 ≤	
C-Grade III		

表3. 組織学的重症度に臨床的重症度を  
加味した透析導入に関するリスク表

臨床的 重症度 \ 組織学的 重症度	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III+IV
C-Grade I	1/72(1.4%) (OR:1)	0/10(0%) (OR:0)	1/5(20%) (OR:17.8)
C-Grade II	7/64(11%) (OR:6.7)	6/41(15%) (OR:12.2)	3/18(17%) (OR:14.2)
C-Grade III	2/5(40%) (OR:47.3)	6/21(29%) (OR:28.4)	22/34(65%) (OR:130)

数字:透析患者数/患者総数 OR: Odds ratio vs H-/C-Grade I

表4. IgA腎症患者の透析導入リスクの層別化

臨床的 重症度 \ 組織学的 重症度	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III+IV
C-Grade I	低リスク (OR:1)	中等リスク (OR<15)	高リスク (OR ≥ 15)
C-Grade II	中等リスク (OR<15)	中等リスク (OR<15)	高リスク (OR ≥ 15)
C-Grade III	高リスク (OR ≥ 15)	高リスク (OR ≥ 15)	超高リスク (OR ≥ 50)

表5. 腎生検時の患者背景

症例数	96
性別(男性:女性)	57:39
年齢(歳)	36 ± 16 (11~73)
尿蛋白(g/日)	1.4 ± 3.0 (0~20.9)
収縮期血圧(mmHg)	121 ± 21 (84~182)
拡張期血圧(mmHg)	75 ± 15 (45~126)
血清Cr(mg/dl)	0.90 ± 0.38 (0.4~2.8)
eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	80.5 ± 27.7 (18.6~143.3)
血清尿酸(mg/dl)	5.7 ± 1.6 (2.2~9.8)
血尿(沈澱RBC100/HPF以上)合併例(%)	30

表6. 新たなリスク表における登録患者の度数分布

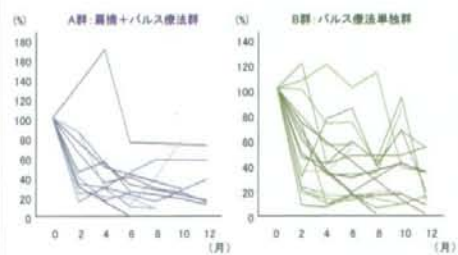
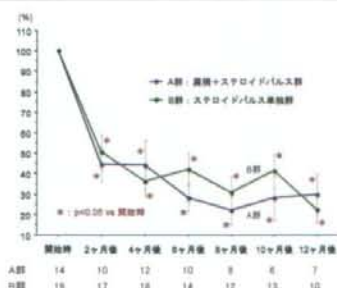
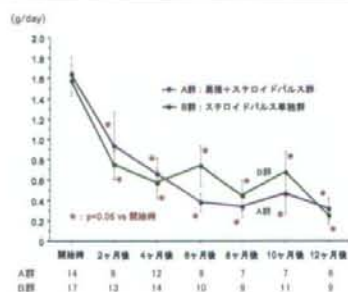
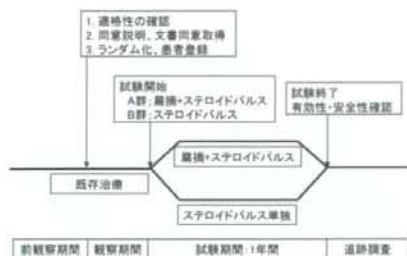
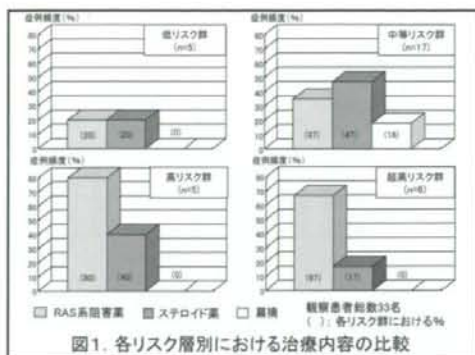
臨床的 重症度 \ 組織学的 重症度	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III	H-Grade IV	Total
C-Grade I	6	4	0	0	10
C-Grade II	9	7	5	0	21
C-Grade III	1	1	7	1	10
Total	16	12	12	1	41

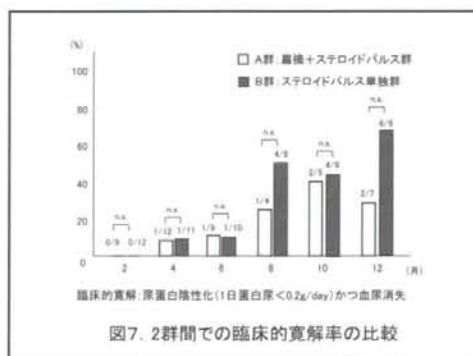
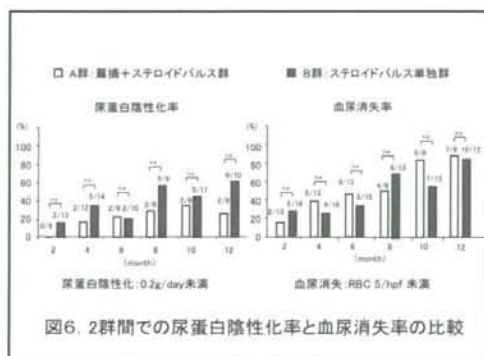
□ 低リスク群:透析療法に至るリスクが少ないもの  
 □ 中等リスク群:透析療法に至るリスクが中程度あるもの  
 □ 高リスク群:透析療法に至るリスクが高いもの  
 □ 超高リスク群:5年以内に透析療法に至るリスクが高いもの

数字:患者総数

表7. 治療開始前における扁桃+ステロイドパルス療法群 (A群)とステロイドパルス療法単独群 (B群)との比較

	扁桃+パルス療法群 (A群)	パルス療法単独群 (B群)	p値
症例数	20	22	n.s.
男/女	9/11	11/11	n.s.
年齢(歳)	38.6±15.6	40.2±14.0	n.s.
eGFR (ml/分)	71.0±27.9	68.4±20.9	n.s.
尿蛋白排泄量 (g/日)	1.5±0.5	1.6±0.6	n.s.
平均血圧 (mmHg)	89.7±11.8	90.5±8.4	n.s.
ACE/ARB投与症例	10(50%)	10(45%)	n.s.
組織学的予後分類			
予後良好群	0	0	
予後比較的良好群	1	3	n.s.
予後比較的不良好群	12	13	
予後不良群	8	5	





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  
急速進行性腎炎分科会分担研究報告書

分担責任者

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 教授

分担研究者

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 教授

研究協力者

有村 義宏 杏林大学第一内科 教授  
新田 孝作 東京女子医科大学 第四内科 教授  
武曾 恵理 財) 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 部長  
和田 隆志 金沢大学大学院医学系研究科 循環医科学専攻  
血液情報学講座 血液情報統御学研究分野 教授  
田熊 淑男 仙台社会保険病院 院長  
小林 正貴 東京医科大学霞ヶ浦病院 腎臓内科 教授  
堀越 哲 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授

共同研究者

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：白井丈一、坂井健太郎、田島麗子、樋渡昭、鈴木創、甲斐平康、萩原正大、森戸直記、齋藤知栄、楊景堯、鶴岡秀一

筑波大学大学院人間総合科学研究科社会医学系疫学：高橋秀人

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：佐田憲映、松本 佳則、杉山 晃一

## 研究要旨

厚生労働省「進行性腎障害研究班」急速進行性腎炎分科会では、全国アンケート調査にて集積された715例の急速進行性糸球体腎炎（RPGN）症例を用いた検討をもとに、平成15年時点における「RPGNの診療指針」を刊行した。その後に追加集積された症例を含めた1772例のRPGN症例の蓄積データを基に、RPGNの予後の変化・治療法の変化を検討し、現時点における急速進行性腎炎の診療指針の改訂版を作成中である。また、慢性期の維持療法の確立を目指し、RPGNの代表疾患であり、近年再発率の増加が確認されているMPO-ANCA関連血管炎の再発抑制への免疫抑制薬ミゾリビンの有効性検討の前向き試験を実施している。分担研究者グループによる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を含めた臨床検討のみならず、各研究協力者による基礎医学研究を含めた各個研究も同時に実施している。

### A. 研究目的

平成元年以降のRPGN症例を全国主要腎疾患診療施設からアンケート調査により集積し、①我が国のRPGNの原疾患分類、②RPGNの予後、③治療法、④再発率に関する検討を行い、その変遷を確認することでRPGNの診療指針改訂版の作成を行う。また、RPGNの代表疾患であるMPO-ANCA関連血管炎の維持療法の確立を目標として、ミゾリビンの前向き研究を実施する。

代表的各個研究として、MPO-ANCA関連血管炎における寛解導入治療時における退院時副腎皮質ステロイド薬量が予後に与える影響を明らかにすること等を挙げ研究を進める。

### B. 研究方法

全国の主要腎疾患診療施設への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い、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、予後を検討した。現在までに集積された我が国のRPGN症例1772例について、1989年から1997年までのRPGNの診療ガイド公表前をA群、1999年～2001年までのRPGNの全国症例調査を開始し、実態調査から診療ガイドの原案を公表するまでをB群、2002年の診療ガイド公表後をC群として検討した。

RPGNの寛解率の上昇とともに、慢性期における寛解維持療法の必要性が高まっている。アンケート調査によりRPGNの代表疾患であるMPO-ANCA関連血管炎の再発率は近年上昇傾向にあることも確認されている。その確立に向け、免疫抑制薬ミゾリビンの多施設前向き研究を実施した（UMIN000000708）。目標症例数126例（投与群63例、非投与群63例）で設定し、登録期間は平成19年1月～平成21年8月である。

各個研究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（横野博史）では、岡山大学病院にて2006

～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16例の退院時副腎皮質ステロイド薬投与量と感染症発症率との関連性を検討した。

その他の各個研究に関して、②MPO-ANCA関連腎炎の臨床像と予後の変遷(有村義宏)、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(武曾恵理)、④MPO-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(新田孝作)、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(和田隆志)、⑥MPO-ANCA関連腎炎におけるT細胞表面マーカーの検討(小林正貴)、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(堀越哲)、⑧腎臓病における血清および尿中 $\beta$ -catenin濃度の検討(山縣邦弘)等が進行中である。

(研究の倫理面への配慮)

尚、本全国アンケート調査に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針」に則り、筑波大学医の倫理委員会(平成15年9月29日付け通知番号6号)により承認を受けた。

ミゾリピン前向き研究に当たって

は、各研究協力施設において臨床研究に関する倫理委員会の承認を受けた。

## C. 結果

### RPGNの診断指針

RPGNの予後改善のためには腎機能障害の軽度な早期にRPGNを疑い、腎生検を含めた病型診断および治療が可能な腎疾患専門医療機関にすみやかに紹介することが重要である。このような趣旨から、「早期発見のためのRPGN診断指針」および「RPGN確定診断指針」を作成した。

・RPGNの診療のためには、炎症所見を伴い、血タンパク尿と、わずかな腎機能の低下があれば、即座に腎疾患専門医療機関へ紹介すべきである。

・RPGNの自覚症状としては、倦怠感(73.6%)、食欲不振(60.2%)、発熱(51.2%)などで、特異的な症状はない。高齢者など全く自覚症状を欠く症例も散見される。

・ごく早期のRPGNを発見するには腎機能が正常範囲であっても、あらたな腎炎性検尿異常が出現し、明らかに感染症とは異なる炎症所見を伴う場合、あるいは炎症所見が陰性であっても慢性糸球体腎炎による腎機能低下に比べ、腎機能悪化速度が明らかに速い場合や高度の貧血を伴う場合など、臨床経過によりRPGNが疑われる症例については、積極的に腎疾患専門医療機関への紹介を行うことである。

・RPGNの原因は、非常に多岐に及ぶ。正確な原疾患の把握、合併症の把握を行うことが重要である。

・特に肺病変の合併は予後とも直結し、十分な注意が必要である。



・病型診断には、血清中のミエロペルオキシダーゼ (MPO) -抗好中球細胞質抗体 (ANCA)、プロテイナーゼ-3(PR3)-ANCA、抗糸球体基底膜抗体などの血清マーカーの測定が有用である。

### 臨床重症度分類

臨床所見をスコア化した臨床重症度分類により RPGN 患者の生命予後を予想することが可能である。

### 治療指針

治療指針を示すにあたり、内外の治療成績ならびに本研究班において実施したアンケート調査の結果をもとに、治療勧告の強さを強い順に grade A～grade C まで示した。特に我が国の RPGN で最も多い病型である MPO-ANCA 型 RPGN については、高齢者で、既存の加齢に伴う腎障害に加わって発症する症例が多いため、ANCA 関連血管炎 (RPGN) として一括せず、MPO-ANCA 型 RPGN と欧米流の治療が有効な PR-3 型 RPGN に分けて示した。また、発症早期の初期治療と、再発、再燃予防のための維持治療に分け、記載した。

・急性、進行性で致死的疾患であるため、Grade A に相当する前向きランダム化 2 群の検討は、一部の病型をのぞき RPGN で施行されることはまれである。

・RPGN の原因は多岐におよび、感染症、悪性腫瘍、薬剤によるものも存在する。このような場合に、本指針における治療は、適応とならず (寧ろ禁忌である場合もある)、それぞれの原疾患の治療が行われるべきである。

#### 1) 期治療指針

・病型診断を行い、アルゴリズムに従い治療を行う。

・年齢は暦年齢でなく、実年齢に従うべきで、ここの患者の一般状態、日常活動性などを考慮し、治療のランクを調節する (Grade C)。

・MPO-ANCA 型で臨床重症度ⅢまたはⅣの高齢者では、さらに 1 ランク下げた治療法を行ったほうが生命予後良好な場合がある (Grade C)。

・PR3-ANCA 型 RPGN ではシクロホスファミドと副腎皮質ステロイド薬の併用療法が治療法として確立している (Grade A)。

・初期治療で疾患のコントロールがついた場合には、8 週間以内に経口プロドニゾン換算量で 20mg 未満に減量し、維持治療に移行する (Grade B)。

・MPO-ANCA 型、PR3-ANCA 型 RPGN の血漿交換療法 (保険未承認) については、高度腎機能障害を伴い、腎生検での半月体の 90%以上が細胞性半月体であるなど、急速な腎機能障害が明らかなきに施行すると腎機能回復の可能性が高まるとの欧州の報告 (Grade A) があるが、我が国の症例では効果を確認できていない。一般に、肺出血を伴うときには考慮する (Grade B)。

#### 2) 維持期の治療

・ANCA などの血清マーカーが陰性化後、通常、2 年程度は維持期の治療が必要である (Grade B)。

・疾患活動性マーカーとしては、CRP、白血球数、血清クレアチニン値、ANCA 値、抗 GBM 抗体価などを用いる (Grade C)。

・再発時は初発時と同様の症状を伴うことが多い (Grade C)。

・ ANCA 関連血管炎の再発予防効果はアザチオプリンでもシクロホスファミドと同程度である (Grade A)。

### 3) 免疫抑制薬治療中の注意点

- ・ 免疫抑制療法開始後 2~4 週後には、日和見感染予防に Trimethoprim/sulfamethoxazole (ST) 合剤の投与 (保険未承認) を行う (Grade A)。
- ・ 抗真菌薬の予防的投与 (保険未承認) を行う (Grade C)。
- ・ 一部の免疫抑制薬は、発癌リスクを上げるので、使用は最小限とし、中止後も適宜、癌合併の有無を確認する (Grade C)。
- ・ 結核のスクリーニング検査を行う (Grade C)。
- ・ 骨粗鬆症に対する予防を行う (Grade C)。

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に関しては、平成 21 年 2 月 3 日現在の登録状況は 30 例 (投与群 16 例、非投与群 14 例、脱落 1 例) である。

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において、対象の年齢は  $68.1 \pm 7.5$  歳、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  $0.68 \pm 0.20$  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。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.  $5.7 \pm 0.3\%$ )。

## D. 考察

これまでの調査により、近年の RPGN 全体の予後の改善が確認できた。

従来、RPGN 早期発見のための診断基準としては、腎炎性の検尿異常、血清クレアチニンの施設正常値よりも高値、炎症所見の合併を上げていた。このうち、血清クレアチニンについては、近年の慢性腎臓病 (CKD) 診断基準に使用する  $eGFR < 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> を使用するべきとの意見がだされ、改訂の方針とした。

臨床重症度分類については、最近の症例でも予後予測が可能であることが明らかとなった。しかしながら、病理病気分類については、腎予後の改善に伴い、従来分類法では、腎予後の予測は困難であり、新たな腎病理の分類法を含め、現在検討中である。

治療指針については、抗 GBM 抗体型をのぞき、2002 年版の治療指針における予後改善が確認できたことから、それぞれエビデンスレベルを上げて、基本的に新たな変更は行っていない。

また、昨年度より、生命予後の改善、免疫抑制薬非使用例の増加に伴う、再発・再燃例の増加があり、一方、比較的副作用が軽微で国産の免疫抑制薬であるミゾリピンの使用患者の増加を認めていた。ミゾリピンは腎排泄性の薬剤であり、腎機能障害下での使用量については特段の注意が必要な薬剤である。そこで、本薬の有効性・安全性を確認することを目的に、前向き研究が開始された。この結果は登録症例の確保と同時に今後の検討課題で

ある。少なくとも現時点での維持期の治療は諸外国を含め、治療期間、治療方法など検討の余地がある。今後の調査対象としても、特に MPO-ANCA 関連腎炎の維持期の治療指針の検討が重要である。

我々の提唱してきた、よりマイルドな免疫抑制療法を行うことにより、RPGN 症例の予後は有意に改善してきた。しかしながら死亡原因としては、未だ感染症によるものが最も多く、そのために免疫抑制薬の投与方法の工夫や大量ガンマグロブリン療法、アフェレシスの併用などの適応を示す必要がある。また、日和見感染症予防としての ST 合剤の投与（医薬品適応外使用）などをより具体的に診療指針に組み合わせ、さらに前向き比較研究などを追加検討する予定である。

抗 GBM 抗体型 RPGN に関しては、本疾患の予後は未だ不良である。欧米の標準的治療である血漿交換療法についても、未だ保険適応にない。本年度の疫学一次調査の結果から、我が国の年間新規発症数は 100 名に満たないものと推察され、前向き比較研究等が実施可能な症例数は存在せず、本疾患の治療法については、特段の配慮を要するものと思われる。今後の重要な検討課題である。

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では CMV 抗原陽性を感染症のひとつとして定義したが、いずれも入院中のエピソードであり、退院時 PSL 投与量とその後の感染症の発症についての評価は困難

である。

## E. 結論

2008 年度における RPGN の診療指針の改訂版（案）を作成した。本稿の内容を骨子として、今後はアンケート協力施設、日本腎臓学会などの関連学会とともに完成度を高め、発刊する予定である。また、MPO-ANCA 関連血管炎におけるミゾリピン前向き研究は引き続き症例の登録を進める予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 知的所有権の出現登録状況

該当なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

（英文論文）

1. Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Ozaki S, Tomino Y, Hashimoto H, Yamagata K. Pathology of ANCA-related vasculitis: Proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol 12(4): 277-291, 2008

2. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 12(5): 339-347, 2008
3. Yamashita M, Otsuka H, Mukai T, Otani H, Inagaki K, Miyoshi T, Goto J, Yamamura M, Makino H. Simvastatin antagonizes tumor necrosis factor-alpha inhibition of bone morphogenetic proteins-2-induced osteoblast differentiation by regulating Smad signaling and Ras/Rho-mitogen-activated protein kinase pathway. *J Endocrinol* 196(3): 601-613, 2008

(和文論文)

1. 山縣邦弘, 白井丈一. 難治性 Wegener におけるリツキシマブの効果. *リウマチ科* 40(1): 53-57, 2008
2. 山縣邦弘, 白井丈一. 急速進行性腎炎. *総合臨床増刊号* 57: 1257-1259, 2008
3. 齊藤大輔, 佐田憲映, 槇野博史. 血管炎症候群/MPA. *Modern Physician* 28: 1215-1220, 2008
4. 杉山晃一, 佐田憲映, 槇野博史. 抗リン脂質抗体症候群における腎病変. *血栓と循環* 2008 in press

(英文著書)

なし

(和文著書)

1. 山縣邦弘. 4 急速進行性糸球体腎炎: 管外性増殖性糸球体腎炎. 専門医のための腎臓病学第2版 2009 in press
2. 山縣邦弘, 白井丈一. 4 急速進行性糸球体腎炎: 抗糸球体基底膜抗体型急速進行性糸球体腎炎と Goodpasture 症候群. 専門医のための腎臓病学第2版 2009 in press
3. 山縣邦弘, 白井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: 1) Goodpasture 症候群. エキスパートのための腎臓内科学 2009 in press
4. 山縣邦弘, 白井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: 2) ANCA 関連腎炎. エキスパートのための腎臓内科学 2009 in press
5. 山縣邦弘, 白井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: 3) MRSA 関連腎炎. エキスパートのための腎臓内科学 2009 in press
6. 山縣邦弘, 白井丈一. 急速進行性糸球体腎炎は, どのような疾患ですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド 2009 in press
7. 山縣邦弘, 白井丈一. 急速進行性糸球体腎炎の食事療法と薬物療法は, どうするのですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド 2009 in press