

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
分担研究報告書

急速進行性腎炎分科会分担研究報告書

分科会責任者

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

槇野 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
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
新田 孝作 東京女子医科大学第四内科 教授
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授
田熊 淑男 仙台社会保険病院 院長
小林 正貴 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科 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
細谷 龍男 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授
川村 哲也 東京慈恵会医科大学附属第三病院腎臓・高血圧内科 准教授
湯澤 由紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科 特命教授
渡辺 毅 福島県立医科大学医学部内科学第三講座 教授
斉藤 喬雄 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科 教授
藤元 昭一 宮崎大学第一内科 准教授
平和 伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部・腎臓内科 准教授
木村 健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 教授
湯村 和子 自治医科大学腎臓内科 教授
伊藤 孝史 島根大学腎臓内科 講師

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：臼井丈一、打田健介、河村哲也、坂井健太郎、田島麗子、甲斐平康、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯、鶴岡秀一 同社会医学系疫学：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、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、「RPGN の診療指針」を平成 13 年度に公表した。平成 18 年度調査時点での登録症例は 1773 例に達し、診療指針公表前後での、発症数・原因疾患内訳、診療内容、予後の経時的変化を把握することが可能であり、診療指針の効果の検証を行い、「RPGN の診療指針第二版」を作成した。同時進行で、RPGN の主要疾患である ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインを 3 研究班合同で作成した。前向き観察研究を用いた RPGN の診療指針の検証にも取り組んでいる。また、慢性期の維持療法の確立を目指し、RPGN の主要疾患であり、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。

A. 研究目的

平成 18 年度調査時点での全国アンケート登

録症例は 1772 例に達し、RPGN の発症数・原因疾患内訳、診療内容、予後等の経時的変化を

把握することが可能であり、①この診療指針公表前後の比較検討から診療指針の効果の検証を試みる。その効果を確認することで「RPGNの診療指針第二版」の作成を行う。同時進行で、RPGNの主要疾患であるANCA関連血管炎の診療ガイドラインを3研究班合同で「ANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班」（尾崎承一班長）、「難治性血管炎研究班」（楨野博史班長）作成する。②前向き観察研究を用いたRPGNの診療指針の検証にも取り組んでいる。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、③ミゾリビンの前向き研究を実施する。

B. 研究方法

①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の診療指針公表前をA群、1999年～2001年までのRPGNの全国症例調査を開始し、実態調査から診療指針の原案を公表するまでをB群、2002年の診療指針公表後をC群として検討した。その検討結果を元に諸外国のエビデンスを参考としながら「RPGNの診療指針第二版」、「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン」を作成した。

②二つの前向き観察研究による検証を行う。一つは、厚生労働省他研究班（尾崎承一班長）で実施され、すでに観察が終了しているMPO-ANCA関連血管炎診療の前向き観察研究「ANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究（JMAAV）」の解析を合同で実施している。このプロトコールではRPGN型にはRPGNの診療指針に基づく治療が採用されており、前向きデータによる診療指針の検証が可能である。もう一つは、日本腎臓病レジストリー（JKDR）を用いた前向き観察研究「急速進行性糸球体腎炎レジストリーの作成、発症率および予後に関する観察研究（前向きコホートスタディー：JRPGN-CS）」の症例登録を行った。

③本分科会研究協力者の所属施設を中心に全国19施設にて多施設前向き研究を行い、ミゾリビンの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）。目標症

例数は126例（投与群63例、非投与群63例）で設定している。登録期間は平成19年1月～平成25年10月（登録期間延長）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。

「急速進行性糸球体腎炎レジストリーの作成、発症率および予後に関する観察研究（前向きコホートスタディー：JRPGN-CS）」に関しては、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会（平成21年8月28日付け）により承認を受けた。

ミゾリビ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

①解析結果は、英文論文発表3として公表した。診療指針公表前後での治療法と予後の変化は明らかであり、解析の要旨として、RPGN全体の生命予後・腎予後は近年改善傾向にあること、一方で再発・再燃症例は増加していることが挙げられた。以下、本結果を基にした「RPGNの診療指針第二版」を作成した。

これらのうちANCA陽性RPGNに関しては、「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン」にもほぼ同様に採用されている。

②JMAAV症例は現在解析中である。登録症例48例中37例に腎病変を認め、腎病変は最も高頻度な臓器病変であり、臨床症候上18例がRPGNを呈していた。腎病理評価方法の開発を同時に実施しており、20例の腎生検を解析中である。JRPGN-CSに関しては、平成22年12月で登録期間が終了し、合計33症例が登録された。内訳は、MPO-ANCA陽性28例、PR3-ANCA陽性1例、抗GBM抗体型2例、MPO-ANCAおよび抗GBM抗体両陽性1例、その他1例であった。今後5年間の経過観察を予定している。

③各施設での倫理委員会の申請、承認を行い、平成19年1月より症例登録を開始している。平成23年1月31日時点での登録症例数は52例（投与群26例、非投与群26例）である。

D. 考察

RPGNの診療指針の検証の結果、我が国のRPGN診療は確実な進歩を遂げていることが判明し、「RPGNの診療指針第二版」の公表に

より更なる効果が期待できる。一方、診療指針のエビデンスレベル、寛解維持療法の確立、感染症対策、抗 GBM 抗体型 RPGN の予後改善等幾つかの課題が浮き彫りとなっている。現在実施・解析中である前向き観察研究の成果達成は、診療指針のエビデンスレベルの向上につながることを期待されている。RPGN 症例の大半を占める ANCA 関連血管炎においては、JMAAV 症例解析や欧州の診療ガイドラインを元に、厚生労働省血管炎に関する 3 研究班合同で診療ガイドラインを作成し、平成 22 年度中に公表予定である。他研究班との共同作業であり、全身疾患である血管炎を多方向から検討することで、より総合的な診療を実現するガイドラインが完成した。

また、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ビンの使用患者の増加を認めていた。ミゾリビ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 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。

E. 結論

全国アンケート調査を用いた診療内容の変遷に関する解析結果を元にした「RPGN の診療指針第二版」と血管炎に関する 3 班合同で「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」の 2 つの診療指針を作成した。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、血管炎に関する厚生労働省他研究班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ビ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. Hirayama K, Ishizu T, Shimohata H, Miyamoto Y, Kakita T, Nagai M, Ogawa Y, Fujita S, Hirayama A, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Analysis of T-cell receptor usage in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 14(1): 36-42, 2010
2. Usui J, Kobayashi M, Ebihara I, Koyama A, Yamagata K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated glomerulonephritis on the decline: decreased incidence since the 1990s. *Clin Exp Nephrol* 2010 in press
3. Maeshima Y, Makino H. Angiogenesis and chronic kidney disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 3: 13, 2010
4. Inoue T, Sugiyama H, Hiki Y, Takiue K, Morinaga H, Kitagawa M, Maeshima Y, Fukkushima K, Nichizaki K, Akagi H, Narimatsu H, Makino H. Differential expression of glycogenes in tonsillar B lymphocytes in association with proteinuria and renal dysfunction in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 136: 447-455, 2010

(和文論文)

1. 白井丈一, 山縣邦弘. 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度. 腎臓. 5. 急速進行性糸球体腎炎の診断基準・病型分類・重症度. 内科 105(6):1096-1099,2010
 2. 白井丈一, 山縣邦弘. 免疫疾患と腎障害各論 8. Goodpasture 症候群. 腎と透析 2010 in press
 3. 白井丈一, 河村哲也, 山縣邦弘. IV-5. MRSA 腎炎. 日本内科学会雑誌 2010 in press
 4. 白井丈一, 山縣邦弘. 4. ANCA 関連血管炎による腎病変. 医学のあゆみ 2010 in press
 5. 松本佳則, 佐田憲映, 槇野博史. 【"高安病" 発見から1世紀 研究と診療のあゆみ】難治性血管炎研究の進歩. 医学のあゆみ 233: 269-273, 2010
 6. 佐田憲映, 槇野博史. CKD をめぐる最近の話題から～SLE と妊娠. 腎と透析 69: 5, 2010
 7. 槇野博史. CKD 診療に関する一般内科医と腎臓専門医のギャップに関する調査結果. Therapeutic Research 31: 585-595, 2010
2. 白井丈一, 齋藤知栄, 山縣邦弘, 平山浩一. シンポジウム 1.腎炎, ネフローゼの免疫抑制療法 Update 2010, ミゾリビン療法を中心に. 第 53 回日本腎臓学会学術総会. 神戸. 2010 年 6 月
 3. 白井丈一, 甲斐平康, 森戸直記, 齋藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. ANCA 関連腎炎における腎病理組織と透析導入との関連性の検討. 第 55 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸. 2010 年 6 月

白井丈一, 野口和之, 樋渡昭, 山縣邦弘. RPGN, 血管炎のアフェレシス療法の問題点と今後の課題. 厚生労働省人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立研究班平成 22 年度成果発表会議. 東京. 2011 年 1 月

(英文著書)

なし

(和文著書)

1. 山縣邦弘. 急速進行性腎炎症候群 (RPGN). 腎臓内科レジデントマニュアル改訂第 5 版. 診断と治療社. p101-106, 2010
2. 白井丈一, 山縣邦弘. ANCA 関連疾患 (NETs と LAMP-2-ANCA). Annual Review 腎臓 2011. 中外医学社. p137-141, 2010
3. 白井丈一, 山縣邦弘. 第 6 章 7. 半月体形成性糸球体腎炎と ANCA 関連腎炎. 臨床腎臓内科学. 南山堂. 2010 in press
4. 槇野博史. CKD とは-心血管内分泌の立場から. CKD のサイエンス 基礎と臨床 p3-8,2010

1. 学会発表

1. 樋渡昭, 中澤一弘, 白井丈一, 坂井健太郎, 永井恵, 萩原正大, 安藤康宏, 上杉憲子, 長田道夫, 山縣邦弘. ARF, びまん性肺出血を呈した Churg-Strauss 症候群最重症型の寛解導入例. 厚生労働省人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立研究班平成 22 年度第一回班会議. 横浜. 2010 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
分担研究報告書

難治性ネフローゼ症候群分科会分担研究報告書

分科会責任者

今井圓裕 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科学

分担研究者

斉藤喬雄 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科

研究協力者

横山 仁

金沢医大腎機能治療学

山本陵平

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

佐藤 博

東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌内科学

鶴屋和彦

九州大学大学院包括的腎不全治療学

清元秀泰

東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌内科学

今田恒夫

山形大学医学部内科学第一講座

丸山彰一

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

湯沢由紀夫

藤田保健衛生大学腎臓内科学

岩野正之

奈良県立医科大学第一内科

西 慎一

神戸大学大学院医学系研究科腎臓内科血液浄化センター

新田孝作

東京女子医科大学第4内科

成田一衛

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎臓・膠原病・呼吸器内科

渡辺 毅

福島県立医科大学糖尿病・腎臓内科

山縣邦弘

筑波大学大学院腎臓内科

富野康日己

順天堂大学腎臓内科

岡田浩一

埼玉医科大学腎臓内科

御手洗哲也

埼玉医科大学医療センター腎臓内科

椿原美治

大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科

佐藤伸寿

仙台社会保険病院腎センター

榎野博史

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

藤垣嘉秀

浜松医科大学第一内科

武曾恵理

北野病院腎臓内科

奥田誠也

久留米大学医学部腎臓内科

和田隆志

金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

藤元昭一

宮崎大学医学部第一内科

木村健二郎

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

柏原直樹

川崎医科大学腎臓内科

野島美久

群馬大学第3内科

土井俊夫

徳島大学医学部腎臓内科

重松 隆

和歌山県立医科大学腎臓内科・血液浄化センター

古巢 朗

長崎大学医学部腎臓内科

猪阪善隆

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

寺田典雄

高知大学医学部腎臓内科

石村栄治

大阪市立大学大学院腎臓内科

両角國男

名古屋第二赤十字病院

福永 恵

市立豊中病院

森 典子

静岡県立総合病院

片渕律子

福岡東医療センター

内田俊也

帝京大学腎臓内科

伊藤孝史

島根大学腎臓内科

研究要旨

日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS)

目的：ネフローゼ症候群は臨床上よく遭遇する疾患であるが、2000年以降治療法が変化したが、どのように治療され、どの程度の治療応答性があるか、すなわち、寛解率はどの程度かは十分に把握されていない。前回の調査から15年ぶりに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ことにより、その実態を把握し、現在の治療の有効性を確認するために行った。

方法：2008年1月より2010年12月末までの期間に全国42医療機関から登録されたネフローゼ症候群の診断基準を満たす1次性ネフローゼ症候群患者416例のデータを解析した。治療開始日から完全寛解または不完全寛解I型までの期間をアウトカムとして1, 2, 6, 12か月での累積寛解導入率を求めた。

結果：微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) 166例 (39.9%)、膜性腎症 (MN) 145例 (34.9%)、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 40例 (9.6%) が主な原疾患であった。ステロイド・免疫抑制薬による治療により6か月時点で、完全寛解または不完全寛解I型に至った患者はMCNS 75.8%、MN 54.8%、FSGS 61.1%であった。

結論：中間報告であり十分な症例が解析できていないが、現在の治療法を用いてもMN, FSGSは難治性ネフローゼ症候群に至る症例が多いことが示された。

また、ネフローゼ症候群の診断基準と治療効果判定基準の改定を行い、ネフローゼ症候群の治療の標準化のために、ネフローゼ症候群診療指針の作成並びに、ダイジェスト版の作成を行った。

A 研究目的

ネフローゼ症候群は臨床上比較的よく遭遇する疾患であり、平成6年のアンケート調査では成人において原発性ネフローゼ症候群は膜性腎症約20%、微小変化群約30%、巣状糸球体硬化症約10%、膜性増殖性糸球体腎炎約10%、メサングウム増殖性糸球体腎炎約10%といわれる。

ネフローゼ症候群のうち「ステロイドや免疫抑制薬を6か月使用しても不完全寛解I型と定義される蛋白尿が1g/day未滿に減少しない場合」に難治性ネフローゼ症候群と定義され、難治性ネフローゼを呈するものは全体の10%がネフローゼ症候群に至るといわれてきた。この難治性ネフローゼ症候群のうち、40%が膜性腎症であり、20%が巣状糸球体硬化症であると報告されている。この調査は昭和60年から平成5年に発症した原発性ネフローゼ症候群 (膜性腎症1008例、巣状糸球体硬化症278例) に対してアンケート調査を行い、平成13年まで可能な限り追跡調査を行い、腎予後を調べたものである¹⁾。

今回、15年ぶりに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ことにより、その実態を把握し、現在の治療の有効性を確認する。

B 研究方法

1. 試験デザイン

多施設共同の中央登録による前方向コホートスタディーで、2008年1月から2010年12月まで登録を行った。

2. エンドポイント

- (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 (完全寛解、不完全寛解、無反応)
- (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

3. 統計解析

上記エンドポイントの推定累積発症率をKaplan-Meier 曲線によって算出する。また、それぞれのエンドポイントの臨床的予測因子を、Cox 比例ハザードモデル等の生存解析的手法を用いて同定する。上記の統計解析は、STATA version 11 (STATA Corp) を用いた。

4. 患者選択基準

4.1 適格基準

本試験参加施設で試験開始後に新たに診断された、以下の診断基準を満たす1次性ネフローゼ症候群を登録した。

尿蛋白 3.5g/day 以上、血清アルブミン値 3.0g/dl 未滿をきたしたネフローゼ症候群症例を登録した。

一次性ネフローゼ症候群として病理組織学的に膜性腎症、微小変化群ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、その他の原発性糸球体腎炎に分類されるものを登録した。

4.2 除外基準

- 1) 2次性ネフローゼ症候群（糖尿病性腎症、SLEなどの膠原病によるネフローゼ、アミロイドーシス、骨髄腫、血液疾患による腎症、C型肝炎、B型肝炎によるネフローゼ症候群、ANCA関連腎炎、HIV関連腎炎など）を除いた。
- 2) 患者本人あるいは代諾者よりインフォームドコンセントを取得できない症例は除外した。

5. 治療

本研究では治療法についての介入は行わないため、治療内容は主治医の判断とした。

治療に関して収集する以下のデータを収集した。

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、ミゾリビンの使用量、エンドキサンの使用量、ACEI/ARB使用の有無、アルドステロン拮抗薬の有無、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、糖尿病薬の有無、LDLアフェレーシスの有無、血液透析の有無、治療による副作用

6. 効果判定の方法

本研究で用いる治療効果判定は

- (1) 治療による完全寛解・無効の判定

寛解・無効については予後判定基準に基づいて行った。

完全寛解 蛋白尿 0.3g/日未満

不完全寛解 I 型 0.3g/日 ≤ 尿蛋白 < 1g/day

不完全寛解 II 型 1g/day ≤ 尿蛋白 < 3.5g/day 未満

無効 尿蛋白 3.5g/day ≤

完全寛解後の再発

- (2) 患者の腎機能
- (3) 患者の生死
- (4) 治療による副作用（新規の合併症）
- (5) 循環器疾患合併症である。

C 結果

42施設から426名の登録が得られたが、登

録時あるいは腎生検時のデータがある416名に関して解析した。

参加施設を表1に示す。

病理診断による内訳は、微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)166例(39.9%)、膜性腎症(MN)145例(34.9%)、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)40例(9.6%)が主な原疾患であった。MCNS, MN, FSGSの患者の治療開始時の臨床所見を表2に示す。また、治療開始時に使用されたステロイド・免疫抑制薬を表3に示す。

完全寛解、不完全寛解I型導入率は、最終観察期間が記入されたMCNS67名、MN43名、FSGS13名の解析である。治療開始後の完全寛解、不完全寛解I型の積算導入率を図1に示す。また、治療開始後、1, 2, 6, 12か月の時点での完全寛解寛解導入率(95%CI)と不完全寛解I型導入率(95%CI)を示す。ステロイド・免疫抑制薬による治療により6か月時点で、完全寛解または不完全寛解I型に至った患者はMCNS75.8%、MN54.8%、FSGS61.1%であった。

JNSCS参加施設 40施設 (2011年1月1日時点)

北海道大学	金沢医科大学	岡山大学
東北大学	浜松医科大学	川崎医科大学
仙台社会保険病院	静岡県立総合病院	徳島大学
山形大学	名古屋大学	香川大学
福島県立医科大学	藤田保健衛生大学	高知大学
筑波大学	名古屋第二赤十字病院	九州大学
群馬大学	大阪大学	福岡大学
埼玉医科大学	大阪市立大学	久留米大学
埼玉医科大学総合医療センター	大阪府立急性期・総合医療センター	福岡東医療センター
東京女子医科大学	田付興風会北野病院	長崎大学
順天堂大学	市立豊中病院	宮崎大学
聖マリアンナ医科大学	神戸大学	帝京大学
新潟大学	奈良県立医科大学	島根大学
金沢大学	和歌山県立医科大学	

ステロイド・免疫抑制薬による治療開始時の所見

	MCNS ^a (166人)	対象(人)	MN(145人)	対象(人)	FSGS(40人)	対象(人)
腎生検 → 治療開始(日)	4(-145 - 45)	105	10(-85 - 380)	90	2(-441 - 747)	24
治療 → 腎生検(人(%))	27(25.7)		12(8.3)		8(20.0)	
年齢(歳)	43(7 - 86)	141	65(18 - 84)	107	48(19 - 81)	31
男性(人(%))	93(56.0)	166	77(53.9)	143	24(61.5)	39
BMI(kg/m ²)	23.6(17.0 - 36.3)	139	24.1(16.3 - 34.2)	104	22.0(17.6 - 33.3)	30
収縮期血圧(mmHg)	121(92 - 160)	138	130(83 - 198)	102	131(98 - 168)	30
拡張期血圧(mmHg)	74(41 - 103)	138	78(49 - 118)	102	80(54 - 113)	30
浮腫(人(%))	130(92.9)	140	91(87.5)	104	28(93.3)	30
Cr(mg/dL)	0.90(0.30 - 9.00)	140	0.87(0.38 - 6.6)	107	1.10(0.61 - 4.55)	31
BUN(mg/dL)	15(1 - 100)	140	15(1 - 87)	107	20(11 - 83)	31
Alb(g/dL)	1.6(0.6 - 4.4)	140	2.0(0.7 - 3.4)	106	1.8(0.7 - 3.8)	31
総コレステロール(mg/dL)	405(179 - 766)	122	322(150 - 650)	88	372(189 - 646)	28
HDL-C(mg/dL)	69(30 - 146)	101	56(27 - 151)	70	58(32 - 181)	19
中性脂肪	207(54 - 695)	117	196(50 - 1051)	86	205(77 - 716)	23
HbA1c(%)	5.2(4.5 - 16.1)	85	5.3(2.2 - 7.5)	68	5.2(4.8 - 9.9)	23
尿蛋白定性 (-) or (±)	3(2.3)		0(0.0)		0(0.0)	
(1+) or (2+)	3(2.3)	133	18(17.3)	104	1(3.3)	30
≥(3+)	127(95.5)		86(82.7)		29(96.7)	
尿蛋白(g/日)	6.75(0.10 - 52.8)	100	4.64(0.98 - 27.4)	83	6.52(1.29 - 18.9)	22
尿蛋白/Cr比	7.93(0.04 - 41.9)	117	5.36(1.25 - 26.5)	81	8.45(1.26 - 21.9)	21

中央値(範囲)

治療開始 → 不完全寛解 I 型・完全寛解

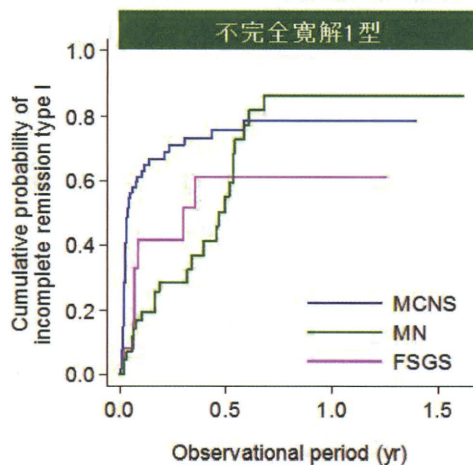
対象 「ステロイド・免疫抑制薬による治療開始日」と「最終観察日」が入力されていたMCNS患者67例(40.4%)、MN患者43例(29.7%)、FSGS患者13例(32.5%)
アウトカム ステロイド・免疫抑制薬による治療開始日から寛解までの時間

	MCNS	MN	FSGS
JNSGS 登録者数(人)	166	145	40
解析対象者数(人)	67 (40.4)	43 (29.7)	13 (32.5)
不完全寛解型(人)	48	24	7
1ヶ月後(率 (95%CI))	0.594 (0.479 - 0.714)	0.171 (0.085 - 0.325)	0.333 (0.140 - 0.663)
2ヶ月後(率 (95%CI))	0.667 (0.550 - 0.780)	0.197 (0.104 - 0.357)	0.417 (0.199 - 0.730)
6ヶ月後(率 (95%CI))	0.758 (0.638 - 0.862)	0.548 (0.373 - 0.741)	0.611 (0.350 - 0.874)
12ヶ月後(率 (95%CI))	0.778 (0.666 - 0.889)	0.864 (0.695 - 0.965)	0.611 (0.350 - 0.874)
完全寛解(人)	46	18	7
1ヶ月後(率 (95%CI))	0.568 (0.452 - 0.690)	0.099 (0.038 - 0.243)	0.250 (0.088 - 0.592)
2ヶ月後(率 (95%CI))	0.659 (0.540 - 0.774)	0.099 (0.038 - 0.243)	0.417 (0.199 - 0.730)
6ヶ月後(率 (95%CI))	0.725 (0.604 - 0.834)	0.291 (0.160 - 0.494)	0.533 (0.278 - 0.832)
12ヶ月後(率 (95%CI))	0.764 (0.634 - 0.874)	0.734 (0.514 - 0.912)	0.650 (0.370 - 0.908)

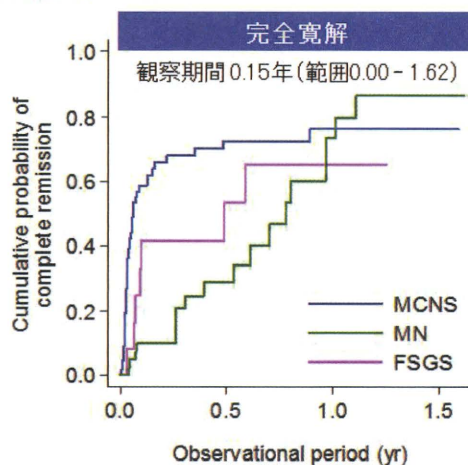
最終観察日の入力率が低い→選択バイアスの影響が強い可能性が高い

治療開始 → 不完全寛解 I 型・完全寛解

対象 「ステロイド・免疫抑制薬による治療開始日」と「最終観察日」が入力されていたMCNS患者67例(40.4%)、MN患者43例(29.7%)、FSGS患者13例(32.5%)
アウトカム ステロイド・免疫抑制薬による治療開始日から寛解までの時間



Number at risk	0.0	0.5	1.0	1.5
MCNS 67	9	4	0	0
MN 43	10	2	1	0
FSGS 13	3	1	0	0



Number at risk	0.0	0.5	1.0	1.5
MCNS 67	11	6	1	1
MN 43	15	4	1	1
FSGS 13	4	1	0	0

D 考察

今回の結果は、中間報告であり、最終報告ではない。予定数を大幅に上回る登録があったことは、ネフローゼ症候群の治療に対する強い興

味があることがうかがわれる。

登録機関の全症例が登録されたわけではないが、病理分類的には、日本腎臓学会の腎生検レジストリーとほぼ同じような傾向を示し、

MCNS と MN が約 40%で、FSGS は 10%であった。

以前の調査では 1, 2, 6, 12 か月時点での完全寛解や不完全寛解 I 型への導入率は示されていない。したがって、今回の調査が初めてのものであると思われる。6 か月の時点で完全寛解は MCNS でも 80%に至っていない。膜性腎症は 55%と約半分が難治性ネフローゼ症候群を示した。

FSGS は 13 例での検討はあるが、約 60%が不完全寛解 I 型に至った。

E 結論

中間報告であり十分な症例が解析できていないが、現在の治療法を用いても MN, FSGS は難治性ネフローゼ症候群に至る症例が多いことが示された。

F. 健康危険情報

なし

G 研究発表

論文発表

1. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Modification of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation for Japanese: Accuracy and Use for Population Estimates. Am J Kidney Dis. 56: 32-38, 2010.
2. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, Nelson RG, Van Deventer M, Wang HY, Zuo L, Zhang YL, Levey AS.: Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. Kidney Int. 2010 Nov 24. [Epub ahead of print]
3. Horio M, Yasuda Y, Takahara S, Imai E, Watanabe T, Matsuo S.: Comparison of a simple and a standard method for inulin renal clearance. Clin Exp Nephrol. 2010 Oct;14(5):427-30.
4. Matsuo S, Yasuda Y, Imai E, Horio M.: Current status of estimated glomerular filtration rate (eGFR) equations for Asians and an approach to create a common eGFR equation. Nephrology (Carlton). 2010 Jun;15 Suppl 2:45-8.
5. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T, Kawada N, Inoue K, Uehata T, Kaneko T, Okada N, Moriyama T, Horio M, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Rakugi H, Isaka Y.: Cigarette smoking and progression

of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis. 2010 Aug;56(2):313-24.

6. Kakuta Y, Okumi M, Ichimaru N, Abe T, Nonomura N, Okuyama A, Kojima Y, Isaka Y, Takahara S, Imai E, Horio M: Utility of the Japanese GFR estimation equation for evaluating potential donor kidney function. Clin Exp Nephrol. 2010 Feb;14(1):63-7.

学会発表

1. 今井圓裕：難治性ネフローゼ症候群の治療と予後：JNSCS 研究、日本腎臓学会学術総会 神戸 平成 22 年 6 月 18 日
2. 今井圓裕、秋山真一、丸山彰一：難治性ネフローゼ症候群：診断治療の新たな試み 日本腎臓学会西部学術大会 広島 平成 22 年 10 月 9 日
3. 今井圓裕：難治性ネフローゼ症候群分科会報告 進行性腎障害に関する調査研究班研究成果発表会 平成 23 年 1 月 30 日

診療指針

ネフローゼ症候群診療指針 平成 23 年 3 月発行
ネフローゼ症候群診療指針ダイジェスト版
平成 23 年 1 月 30 日

H 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
分担研究報告書

難治性ネフローゼ症候群分科会分担研究報告書

研究分担者	齊藤喬雄	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科教授	
研究協力者	岩野 正之	奈良県立医科大学第一内科講師	
	佐藤 博	東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野教授	
	西 慎一	神戸大学糖尿病・内分泌・腎臓内科学講座教授	
	松本 紘一	日本大学医学部総合科学研究所教授	
	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	
	横山 仁	金沢医科大学腎機能治療学講座教授	
	吉村吾志夫	昭和大学藤が丘病院腎臓内科教授	
	頼岡 徳在	広島大学大学院腎臓病制御学講座教授	
	片岡 泰文	福岡大学薬学部薬学疾患管理学講座教授	
	武曾 恵理	財団法人田附興風会医学研究所副所長	
	笹富 佳江	福岡大学病院腎臓・膠原病内科講師	
	共同研究者	小河原 悟	福岡大学病院腎臓・膠原病内科講師
		首藤 英樹	福岡大学薬学部薬学疾患管理学講座准教授
安部 泰弘		福岡大学病院腎臓・膠原病内科助教	
伊藤 建二		福岡大学病院腎臓・膠原病内科助教	
渡辺 真穂		福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学講座	
	上野 雅代	福岡大学病院薬剤部	

研究要旨

免疫抑制薬の効果を明らかにするために、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群にプレドニゾロン (PSL) とシクロスポリン (CyA) 併用療法 (PSL+CyA) およびPSLとミゾリビン (MZR) 併用療法 (PSL+MZR) の多施設共同試験を行い、膜性腎症におけるCyAおよびMZR併用の有効性を示して終了することができた。PSL+CyA試験では、CyA朝食前一括投与 (分1群) により、血中濃度C2を600-900ng/mLに保つことが有用との結果を得た。PSL+MZR試験では、MZR併用により、過半数の症例が不完全寛解I型以上の効果を示したが、ベイズ推定により最高血中濃度1.1 μ g/mL以上になるようにMZRを投与する必要性が示唆された。また、LDLアフェレシスに関する前向き研究のPOLARIS調査や各種研究から、脂質異常に対する治療の有用性も示唆された。これらの成果は今回のネフローゼ症候群診療指針の作成に反映された。

A. 研究目的

難治性ネフローゼ症候群の診療指針の改訂を目的として、新たな免疫抑制療法のエビデンス確立のために、プレドニゾロン (PSL) とシクロスポリン (CyA) 併用療法 (PSL+CyA) およびPSLとミゾリビン (MZR) 併用療法 (PSL+MZR) を多施設共同試験として行ってきた。さらに、難治性ネフローゼ症候群の寛解導入率向上を目的とし LDL アフェレシスの前向きコホート研究 (POLARIS 調査) を行った。

以上の研究とは別に、ネフローゼ症候群などの腎疾患における脂質異常の影響やその改善効果について、研究を行った。

B. 研究方法

1. PSL+CyA 試験

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈した膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) を対象とした。試験の実施に当たっては、これまでも示してきたように、表1の組織のもとで、研究方法、評価項目、観察項目等 (表2) を作成した。簡単なプロトコルを図1に示す。

平成16年4月より本調査研究班に所属する内科施設をはじめ腎疾患専門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それに相当する審査委員会へ承認申請を依頼した。その結果、29施設 (表3) よりWEB

サイトに症例の登録をいただき、平成 21 年 1 月をもってそのデータの登録を終了した。

登録症例は、CyA 3mg/kg 体重/日の朝 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) に無作為に割り付け、両群の治療効果を、Kaplan-Meier 法などにより比較した。さらに、CyA 血中濃度のうち、服用前のいわゆるトラフ値 (C0) と服用後 2 時間の値 (C2) のそれぞれを、完全寛解に対する受信者動作特性曲線 (ROC) を用いて解析し、有用性の判定と cut-off 値の決定を行った。その上で、この cut-off 値により各群を 2 分し、CyA 血中濃度と治療効果の関係を検討した。

この多施設共同試験は、UMIN-CTR 試験情報に平成 18 年 3 月 27 日公開した (C000000369)。

2. PSL+MZR 試験

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈した膜性腎症を対象とした。PSL+CyA 試験と同じ組織 (表 1) において、研究方法、評価項目、観察項目等 (表 4) を作成した。簡単なプロトコルを図 2 に示す。

平成 16 年 4 月より本調査研究班に所属する内科施設をはじめ腎疾患専門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それに相当する審査委員会へ承認申請を依頼した。19 施設 (表 5) より WEB サイトに症例登録をいただき、平成 22 年 1 月をもってそのデータ登録を終了した。登録症例は MZR150mg 朝 1 回一括食後投与群 (分 1 群) と朝夕 3 回分割食後投与群 (分 3 群) の、12 カ月および 24 カ月後の治療効果と Kaplan-Meier 法による累積完全寛解率の検討を行った。

この多施設共同試験も、UMIN-CTR 試験情報に平成 18 年 3 月 27 日公開した (C000000368)。

なお、今回は、血中濃度と治療効果の関係について検討したが、登録症例において、血中濃度が測定されたのは、分 1 群 5 例、分 3 群 10 例に過ぎなかったため、福岡大学で同様のプロトコルにより治療を行った膜性腎症症例、分 1 群 5 例、分 2 群 1 例を追加して、ベイズ推定により解析を試みた。

さらに、腎機能との関係を検討するために、福岡大学において、MZR を投与し、その血中濃度、血清クレアチニンが測定されている各種腎疾患症例を加え、計 64 例を CKD ステージ別に分類して、解析を試みた。

3. POLARIS 調査

本研究班の難治性ネフローゼ症候群判定基準を満たし、巣状糸球体硬化症の治療指針を参考に、担当医師の判断で LDL アフェレシスが導

入された症例を、中央登録方式にて平成 19 年より 2 年間登録していただいた。前向きコホート研究として、その後 2 年間の観察を行った。

4. 脂質異常の影響とその治療効果

各種疾患における脂質異常の影響とその治療効果に関しては、動物実験として、ネフローゼ症候群を呈した OLETF ラットに prostagrandin I₂ analog である beraprost sodium (BPS)、Thy-1 抗体である OX-7 などを投与して観察した。また、臨床的には慢性腎臓病 (CKD) 患者における adiponectin 各分画を測定し、臨床的各種パラメータと比較した。

5. (研究の倫理面への配慮)

これまででも示したように、多施設共同研究の実施に当たっては、厚生労働省および文部科学省による「疫学研究に関する倫理指針」に従い、とくにインターネットを利用しての登録については、個人情報保護法に基づき、個人情報保護方針を定めるとともに、各施設での連結不可能匿名化を厳格に行い、集計上個人が特定されないように配慮した。また、被験者に対する研究内容の説明や同意書の作成を義務付けている。なお、前述のように、これら研究は参加各施設の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ことで実施した。その他の臨床研究は福岡大学臨床研究審査委員会、動物実験は福岡大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1. PSL+CyA 試験

結果については、昨年報告した内容を変更する必要はなく、C2 値 600ng/mL 以上が有用であることが、確認された (平成 21 年度報告書参照)。合併症により中止された 6 例について、それ以外の症例との間に C2 値に有意差はなかったが、その内 4 例が 900ng/mL 以上であったため、C2 の推奨値を 600~900ng/mL とした。なお、各症例を登録した施設の報告に基づき、各群における組織学的差異を検討したが、糸球体硬化 (全節性、分節性)、間質性変化、免疫グロブリン沈着 (IgG、C3) に関して、各群間に有意差はなかった。

2. PSL+MZR 試験

昨年の暫定的報告後、いくつかの施設より、データの追加や修正があったが、とくに大きな変更を示すものはなかった。したがって、解析対象症例は分 1 群 19 例、分 3 群 18 例であった。昨年も報告したように、12 カ月における完全寛解 (CR) は分 1 群で 7 例 (36.8%) 分 3 群で 9 例 (50.0%) であり、ICR-1 を加えた寛解例

は分1群で10例(52.6%)分3群で13例(72.2%)で、いずれにおいても両群間に有意差はなかった。24カ月では、CRが分1群で10例(52.6%)分3群で7例(38.9%)であり、分3群でICR-1が5例あったので、寛解例は12例(72.2%)となった。完全寛解に関してロジステック解析を行うと、 $p=0.049$ で分1群に僅かに有意な有効性がみられたが、intention to treatの解析では有意差はなかった。この間、分1群で1例、分3群で3例の再発があり、分1群で転院による中止例、分3群で投与方法変更による脱落例が各1例あった。

Kaplan-Meier法による累積完全寛解率は図3のとおりで、分1群では1年以上の長期投与後にCRになる例がみられたものの、Log-rank検定で有意差はなかった。

血中濃度について測定しえた各症例の濃度曲線は図4のとおりである。なお、分割投与群では、朝1回目投与時の濃度曲線のみを示した。最高血中濃度(Cmax)が $1\mu\text{g/mL}$ 以上に達した症例は、すべてCRに至ったが、それ以下の症例でもCRを示す例が少なくなかった。15カ月の時点でのCRの有無をもとにROC解析を行ったところ(図5)、有意差を得るまでには至らなかったが、Cmaxのcut-off値は $1.1\mu\text{g/mL}$ であった。また、CKDステージ別によるトラフ値(C0)、Cmax、血中濃度下面積(AUC0-24)、最大濃度到達時間(Tmax)は図6のとおりであり、CKDステージ4でのこれらの値の明らかな上昇が認められた。

3. POLARIS 調査

難治性ネフローゼ症候群を呈する44症例(巣状分節性糸球体硬化症23例)の47治療例について、検討を行った。このうち25治療例(53.2%)が有効であったが、発症8週間以内の症例の有効率は84.6%、8週間以後の症例の有効率は43.3%となり、早期発見例における有効性が明らかであった。

4. 脂質に対する治療効果

OLETf ラットにBPSを投与した結果、血中および組織の著しい脂質の改善とともに、尿蛋白の減少が認められた。一方、Thy1腎炎の併発ではこれらの悪化が認められた。CKDにおけるadiponectinの観察では、これまでいわれていた高分子adiponectinのほか、低分子adiponectinでも、中性脂肪の増加や高感度CRPの上昇との関係が示唆された。

D. 考察

これまで、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療では、一般に免疫抑制薬の併用が行わ

れてきた。欧米では、無作為対照試験の結果などから、アルキル化薬が有効とされ、その代表的な薬剤であるシクロホスファミド(CPA)が第1選択薬とされることが多い。今般、発表される予定のKDIGOにおけるガイドラインでも、その方向に沿った動きがみられている。しかし、アルキル化薬には生殖抑制や発癌性など、重篤な副作用が知られている上、わが国では本研究班における大規模コホート研究でCPAの併用の有効性は認められなかった。

平成16年以降、難治性ネフローゼ症候群分科会において実施してきたPSL+CyA試験とPSL+MZR試験は、このような観点から、CPAに代わる薬剤として、すでに保険適用が認められていたCyAおよびMZRをPSLに併用し、その意義を明らかにするものである。今回だけでなく、これまでの本研究班の報告書で述べてきたように、これらの免疫抑制薬併用の有効性を示し、今年度で研究を終了することができた。PSL+CyA試験では、とくに治療薬血中濃度モニタリング(TDM)を重視し、測定を義務づけた結果、 $2\sim 3\text{mg/kg}$ 1日一括食前投与により、大多数の例でC2値を 600ng/mL 以上することが可能であり、治療効果も明らかであった。C2については副作用も考慮して、上限を 900ng/mL とし、 $600\sim 900\text{ng/mL}$ が推奨値と考えられる。これまで、CyAに関しては、減量とともに再発する頻度が高いことや、腎障害発生の危険性などが指摘されてきたが、今回示された用法用量やC2推奨値を目安にして、治療が行われることを期待したい。

PSL+MZR試験の結果は、症例数などからみて、十分とはいえない。しかし、以前の市販後調査における対照試験などとも比較して、過半数の症例で不完全I型以上の寛解が得られたことは評価できると思われる。また、この試験における症例数だけでは不十分なため、さらに症例を追加した結果ではあるが、ベイズ推定による血中濃度の解析から、Cmax $1.1\mu\text{g/mL}$ 以上が有効であるとの結果を得た。

ベイズ推定は、これまでの多数の健常者や移植症例の血中濃度値を母集団として、腎機能や体重、年齢が分かれば、血中濃度測定回数が少なくともかなり正確に血中濃度曲線を推定できる方法である。今回の症例群とこれまでの健常者群や移植群との間に、MZRの体内分布容積に大きな違いがないことが、計算上明らかになった。このため、今回の各症例における推定結果は信頼できるものと考えられる。ただし、MZRの投与に当たっては、Cmax値のみならず、一定の血中濃度の持続時間が効果に関わる可能

性があり、それが C_{max} が低い分割投与例での有効性を生んでいることも考えられる。いずれにせよ、ミゾリビンは腎排泄性である上に、さまざまな因子がその代謝に関わっているといわれている。図6に示したように、腎機能が低下した場合には血中濃度の上昇や代謝遅延もみられるので、MZRの効果を的確に判断するためには、TDMが重要と考えられる。

従来から、難治性ネフローゼ症候群における脂質異常の影響やその治療効果については、しばしば言及されてきた。今回のLDLアフェレシスに関するPOLARIS研究をはじめさまざまな動物実験、臨床研究もそのことを示唆しているが、今後の課題は少なくない。いずれにせよ、今回の研究成果がネフローゼ症候群治療指針の作成に役立ったことは明らかである。

E. 結論

難治性ネフローゼ症候群治療指針改訂のために実施してきたPSL+CyA試験とPSL+MZR試験を終了するに当たり、膜性腎症など難治性ネフローゼ症候群に有効な用法用量を示し、TDMの重要性も明らかにした。このうち、PSL+CyA試験からは、PSLに併用するCyAを2~3 mg/kg食前1日1回一括投与し、C2を600~900ng/mLにすることが妥当と考えられた。

PSL+MZR試験に関しては、登録症例の過半数が不完全寛解I型以上の効果を示したことから、MZR 150mg/日併用での有効性が期待できる。とくに、血中濃度が $1.1 \mu\text{g/mL}$ 以上の場合、その可能性が大きいので、TDMでの治療の検討は重要と思われる。

LDLアフェレシスの結果や種々の研究結果から、脂質異常の改善がネフローゼ症候群などの腎疾患に有用であると考えられる。脂質異常に対する治療は、補助療法として診療指針にも取り上げられているが、今後さらなる研究が必要であろう。

ここに至るまでの本研究班を中心とした難治性ネフローゼ症候群の治療研究の流れは日腎会誌で述べた(論文1)。今回の各種試験成績の一部は取りあえず論文2に示しているが、詳細について現在英文論文での発表を準備中

である。脂質関係の研究は論文3~5に発表した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 齊藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群研究の足跡. 日腎会誌 52(7): 872-876, 2010
- 2) 齊藤喬雄. 膜性腎症一わが国における今日の治療. 医学のあゆみ 233(11):1068-1072, 2010
- 3) Watanabe M, Nakashima H, Ito K, Miyake K, Saito T. Improvement of dyslipidemia in OLETF rats, by the prostaglandin I_2 analog beraprost sodium. Prostaglandins Other Lipid Mediat 93(1-2):14-19, 2010
- 4) Watanabe M, Nakashima H, Miyake K, Sato T, Saito T. Aggravation of diabetic nephropathy in OLETF rats by Thy-1.1 nephritis. Clin Exp Nephrol 2011;15:25-29
- 5) Abe Y, Eto S, Matsumae T, Ogahara S, Murata T, Watanabe M, Nakashima N, Saito T. The proportion and metabolic effects of adiponectin multimeric isoforms in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis. Renal Failure 32(7):849-854, 2010

2. 学会発表

- 1) Saito T, Watanabe M, Ogahara S, Shuto H, Kataoka Y. Effect of Mizoribine combined with prednisolone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy with steroid resistant nephrotic syndrome. Poster session Su363, The 47th ERA-EDTA Congress, Munich, Jun 2010.
- 2) 齊藤喬雄. 成人難治性ネフローゼ症候群の治療. 第40回日本腎臓学会西部大会ワークショップ3、広島、2010年10月(日腎会誌 52(6), 2010)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

表1 多施設共同研究実施組織

研究総括医師 齊藤喬雄	有効性及び安全性に対する 評価委員 富野康日己 小山哲夫 上田志朗
研究計画書検討委員 佐藤 博 西 慎一 御手洗哲也 松本紘一 吉村吾志夫 横山 仁 岩野正之 頼岡徳在 齊藤喬雄	統計解析責任者 片岡泰博

表2 成人難治性ネフローゼ症候群におけるプレドニゾンとシクロスポリンの併用療法に関する多施設共同研究

- ・プレドニゾン(PSL)40mgによる治療4~8週間治療後、完全寛解または不完全寛解Ⅰ型に至らなかった膜性腎症、巣状糸球体硬化症の症例に対して、PSLを4週ごとに5mgずつ減量し10~15mgを維持量とする。これに対して、シクロスポリン・マイクロエマルジョン製剤(CyA)を3mg/kg体重を連日6ヶ月間経口投与する。投与方法は無作為割付により、朝1回の一括と朝夕2回の分割投与を比較検討する。
- ・末梢血液像、生化学所見、尿蛋白・沈渣はCyA投与開始時から4週ごとに48週まで、CcrIは投与開始時、4、12、24、36、48週後に測定する。
- ・血中シクロスポリン濃度に関しては、投与中原則として月1回トラフ値(C0)および服用後2時間値(C2)を測定するほか、投与開始2週間後および投与終了直前にC1~C4の測定を行い、AUC(0~4)をもとめる。
- ・目標症例数： 膜性腎症 各群100例、巣状糸球体硬化症 各群50例
- ・登録期間： 2004年4月~2007年12月
- ・UMIN試験登録： ID C000000369 登録日 2006年3月27日

表3 PSL+CyA試験 症例登録医療機関

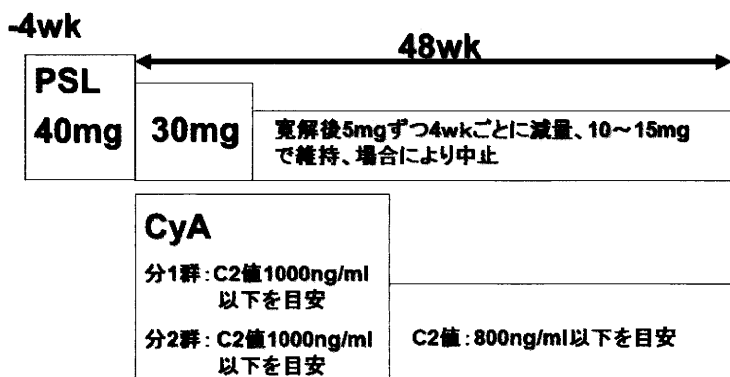
旭川赤十字病院	三重大学医学部
福島県立医科大学	大阪大学大学院医学系研究科
埼玉医科大学総合医療センター	奈良県立医科大学
日本大学医学部	財)田附興風会医学研究所北野病院
昭和大学藤が丘病院	新潟大学医学部
順天堂大学医学部	金沢大学医学部
東京慈恵会医科大学	厚生連高岡病院
東京女子医科大学	岡山大学医学部
東京女子医科大学付属第2病院	広島大学医学部
東京慈恵会医科大学付属柏病院	川崎医科大学
東邦大学医学部	福岡大学 医学部
帝京大学 医学部	宮崎大学医学部
浜松医科大学	久留米大学 医学部
藤田保健衛生大学	九州大学医学部
市立四日市病院	

表4 難治性ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症における
プレドニゾロンとミゾリビンの併用療法に関する多施設共同研究

- ・プレドニゾロン(PSL)40mgによる治療4~8週間治療後、完全寛解または不完全寛解I型に至らなかった膜性腎症の症例に対して、PSLに併用しミゾリビン150mg/日を投与する。投与方法は、朝1回の一括または毎食後3回の分割投与とし、群間の比較を行う。
- ・末梢血液像、生化学所見、Ccr、尿蛋白・沈渣等はミゾリビン投与開始時、1, 3, 6, 12, 18, 24ヶ月後に測定する。
- ・血中ミゾリビン濃度に関しては、原則として投与後1月以内に、AUC(0~4)を測定する。
- ・目標症例数： 膜性腎症 各群50例
- ・登録期間： 2004年4月~2007年12月
- ・UMIN試験登録： ID C000000368 登録日 2006年3月27日

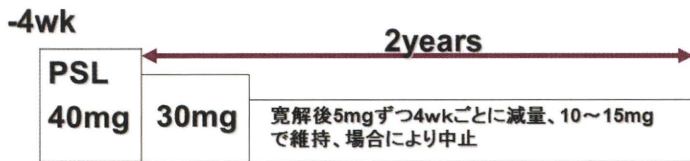
表5 PSL+MZR試験 症例登録医療機関

埼玉医科大学総合医療センター	藤田保健衛生大学
日本大学医学部	奈良県立医科大学
昭和大学藤が丘病院	財)田附興風会医学研究所北野病院
東京慈恵会医科大学	金沢大学医学部
東京女子医科大学	岡山大学医学部
聖マリアンナ医科大学	広島大学医学部
獨協医科大学	島根大学医学部
東京慈恵会医科大学第3病院	福岡大学医学部
東邦大学医学部	久留米大学 医学部
東京医科大学八王子病院	



PSL:プレドニゾロン. CyA:シクロスポリン・エムルジョン製剤
 トラフ値の目安: 寛解まで80~100ng/mlを、その後80ng/ml以下
 AUC0-4の目安: 寛解まで1500~2000ng・hr/ml

図1 プレドニゾロンとシクロスポリン併用療法プロトコール

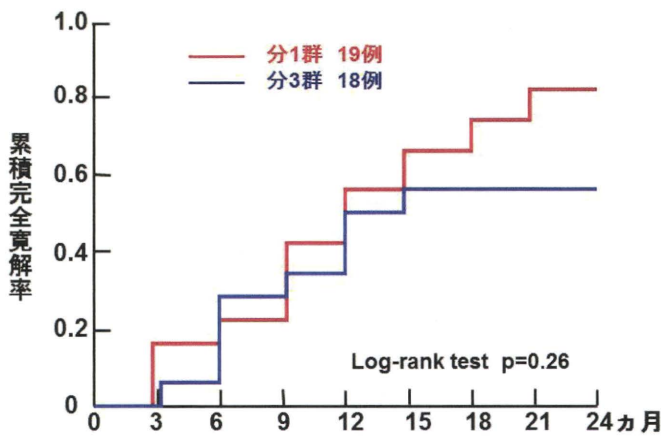


ミゾリビン(MZR)

分3群: 150mgを50mgずつ毎食後
分1群: 150mgを朝食後

血中濃度も目安: AUC0-4の測定
不可能な場合はC0, C2を測定

図2 プレドニゾロンとミゾリビン併用療法プロトコール



完全寛解症例数

分1群	3	4	6	9	10	11	12	12
分3群	1	5	6	9	10	10	10	10

図3 Kaplan-Meier法による累積完全寛解率: 分1、分3群の比較

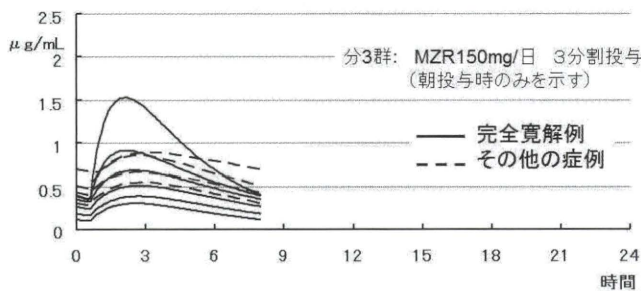
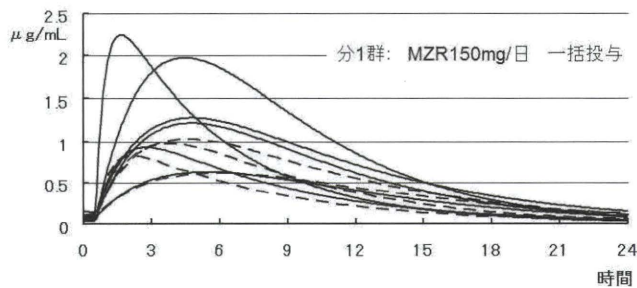
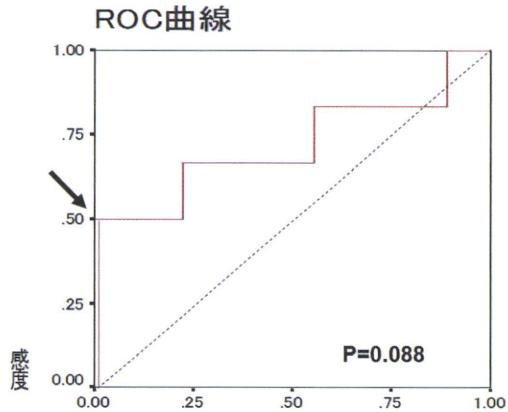


図4 MZRの血中濃度(分1群、分3群の比較:ベイズ推定法)



1 - 特異

図5 完全寛解(15か月)に対するCmaxのカットオフ値を決定するためのROC曲線
矢印のポイントから、C2のカットオフ値は1.1µg/mL

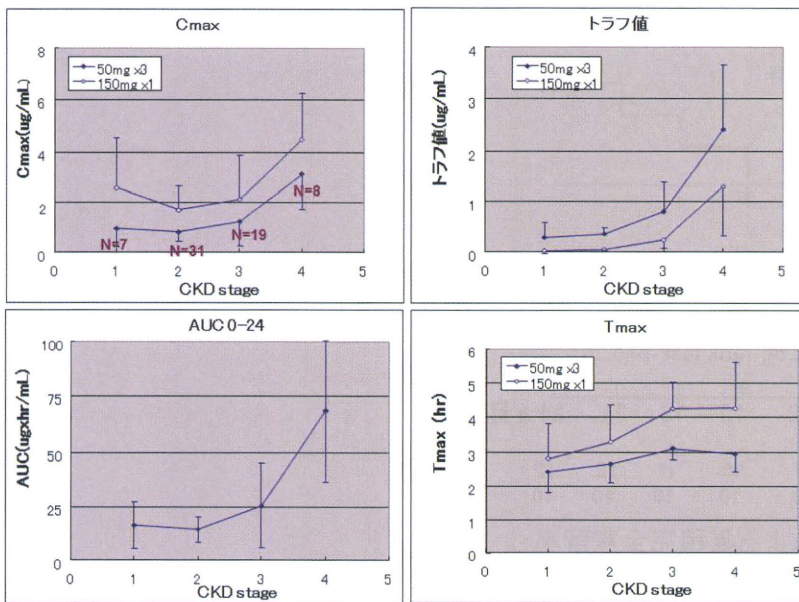


図6 CKD stage別各パラメータの変化(MZR150mg/日、一括投与と3回分割投与の比較)

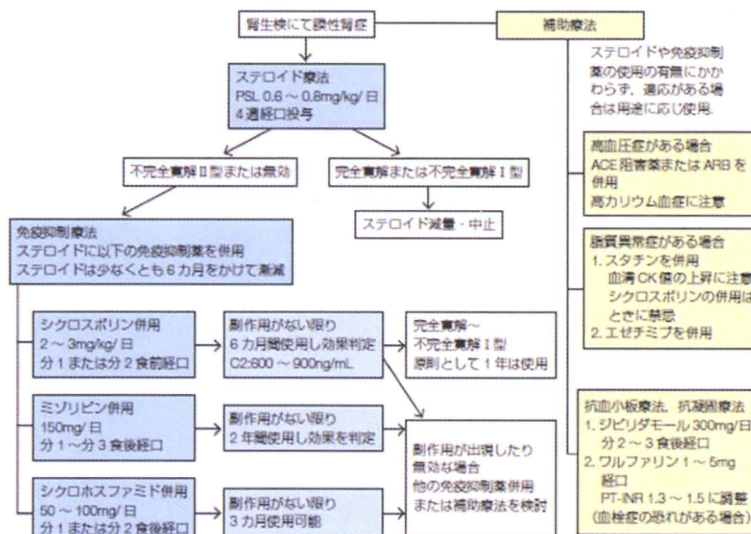


図7 膜性腎症の治療アルゴリズム

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
分担研究報告書

多発性嚢胞腎分科会分担研究報告書

研究分担者

堀江 重郎 帝京大学医学部泌尿器科 教授
奴田原 紀久雄 杏林大学医学部泌尿器科 教授

研究要旨

常染色体多発性嚢胞腎 (ADPKD) は進行性腎機能障害を呈するだけでなく、嚢胞の増大により QOL も著しく損なわれる疾患である。今年度行った研究についてその結果を含めて報告する。

1. 遺伝性疾患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ことを目的に、前向き臨床データベース K-PKD を J-KDR のサブドメインに作成し登録を開始した。
2. 多発性嚢胞腎の診療指針改訂第 3 版とそのダイジェスト版を試作し、日本腎臓学会 HP に掲載し、広く日本腎臓学会会員から改訂に関する意見を求め、最終版を完成した。
3. 「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について」のプロトコールを作成し、症例登録を開始した。
4. ADPKD の進行性腎障害と腎容積の増大を、200 例を超える臨床症例で後ろ向きに検討した。
5. 多発性嚢胞腎における動脈塞栓療法のアンケート調査を行い、治療数、効果、合併症を明らかにした。

A. 研究目的

1. 診療データ登録によって、多発性嚢胞腎患者の腎機能、腎容積を前向きに検討し、また治療実態と合併症を明らかにする。
2. ADPKD および常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) の診療指針を作成する。
3. ADPKD の進行性腎障害と生命予後には、高血圧が重要なリスク因子であることより高血圧の治療戦略に関するエビデンスを確立するための介入試験を行う。
4. ADPKD の進行性腎障害について、年齢、血圧、腎容量との関係を明らかにする後ろ向き試験を行う。
5. 多発性嚢胞腎に対する動脈塞栓術の施行頻度、方法、効果、合併症に付き全国アンケート調査を行い、診療指針に反映させる。

B. 研究方法

1. 多発性嚢胞腎研究データベース構築 J-KDR 上で J-PKD の登録を行う。登録時に性別、年齢、家族歴、合併症の有無、周産期情報を入力し、以後定期的に身体所見、降圧薬使用をはじめとした治療情報、診察時の血液生化学検査データ、腎容積測定結果を登録していく。また予後に関しては、生死の別、透析や移植の有無、腎摘除術や脳内出血の有無、嚢胞感染の有無などを登録していく。登録 5 年後のデータを集計、公表する。

倫理面での配慮：各分担研究者、研究協力者がそれぞれの施設での倫理委員会に申請を行った。

2. 多発性嚢胞腎診療指針の作成

ADPKD は最も頻度の高い遺伝性疾患であり、疾患についての知識と適切な初療計画を家庭医、総合医、研修医が得られる診療指針を作成する。また ARPKD についての指針も加えた。

3. 高血圧介入試験

高血圧を有し、ARB 単独治療では十分な降圧効果が得られない ADPKD 患者を対象として、CCB である cilnidipine を追加する群と、ACE 阻害薬である imidapril を追加する群に無作為に割り付け、腎機能、腎容積、中枢神経血管障害発症率の差を検討する。

倫理面での配慮：各分担研究者、研究協力者がそれぞれの施設での倫理委員会に申請を行った。

4. ADPKD の進行性腎障害と腎容積に関しての後ろ向き調査

帝京大学、杏林大学、北海道大学に受診中の ADPKD 患者 255 名 (平均観察期間 4.2 年) を対象として、eGFR、腎容積の変化を検討した。

5. 動脈塞栓術の施行回数、治療効果、合併症の頻度に関して、日本腎臓学会研修施設 (全国 493 施設) に対してアンケート調査を行った。

C. 研究結果

1. 多発性嚢胞腎研究データベース構築 現

在各施設の倫理委員会の承認が終了し、登録作業が開始されている。2010年10月末の登録数44例。

2. 多発性嚢胞腎診療指針の作成

ADPKDの診療にとって重要な事項を本文中に記載し、専門医の疑問に答えるような内容はコラムに記した。以下項目を述べる。

1. これまでの指針から改定したポイントのまとめ

2. 疾患概念と定義

3. 診断基準

(1) 診断基準

(2) 海外の診断基準との比較

(3) 診断に必要な検査

(4) 画像診断

(5) 鑑別診断

(6) 遺伝子診断

(7) 小児ならびに若年者での診断

4. 疫学

5. 臨床的特徴、病理など

(1) 初発病状

(2) 腎症状

6. 治療

(1) ADPKDの嚢胞形成機序に基づいた薬物治療

(2) 進行を抑制する治療（降圧療法、飲水など）

7. 合併症とその対策（高血圧、肝嚢胞、脳動脈瘤、嚢胞感染、妊娠など）

8. 予後、予後判定基準

9. 遺伝相談

ARPKD診療指針の項目を以下に記す。

1. これまでの指針から改定したポイントのまとめ

2. 疾患概念と定義

3. 診断（診断基準、遺伝子診断、除外診断を含む）

4. 疫学

5. 臨床的特徴、病理など

6. 合併症とその対策（高血圧、肝線維症）

7. 治療（進行を抑制する治療、合併症に対する治療）

8. 予後

9. 遺伝相談

3. 高血圧介入試験

2011年3月31日までを登録期間とし、現在症例登録中。現在の登録数15例。

4. ADPKDの進行性腎障害と腎容積に関する後ろ向き調査

CKDの病期別に検討すると、病期が進むほど、患者年齢は上昇した。しかし1年あたりのeGFR

の減少率は病期間で差がなく、ステージ1でも毎年eGFRは減少していた。また年齢で若年群と高齢群の2群に分けて検討してもeGFRの減少率と腎容積の増加率に差はなかった。高血圧合併症例は若年者であっても同年齢の非高血圧患者よりeGFRが悪化していた。

5. 動脈塞栓術

アンケートの回収率は41%（202施設）。塞栓術を行っている施設は27施設。腎動脈塞栓術は74例に施行され、著効32%、有効55%、短期合併症としては40例58%に疼痛出現。一方肝動脈塞栓術は21例に施行され、著効5%、有効43%、短期合併症として疼痛、発熱がそれぞれ24%であった。

D. 考察

成人のADPKD患者においては、年齢が若くても既に腎機能の悪化と腎容積の増大が始まっている。特に高血圧合併患者では若年でも既に腎機能が悪化していることが明らかになった。これらのことは新規治療薬の介入時期を考えるために重要である。

動脈塞栓術は血液浄化療法導入後に腹部膨満を訴える患者に施行されている。今後これらの治療を希望する患者に対して、治療効果や合併症の頻度を提示し、同意を得ることが可能になった。

E. 結論

今年度はデータベースを構築し、今後ADPKD、ARPKDの病態の進行に関して長期観察ができるようになった。また合併症に関してもより広範な調査が可能となった。診療指針を作成し、日本腎臓学会HPで広く意見を募ったことは、今後この診療指針が広く使用されることに寄与すると考えられる。ADPKDの後ろ向き調査は症例数が非常に多く、少なくとも本邦に於けるADPKDの腎機能や腎容積の推移を考える時に大きく寄与すると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mitobe M, Yoshida T, Sugiura H, Shiohira S, Shimada K, Nitta K, Tsuchiya K. Clinical effects of calcium channel blockers and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on changes in the estimated glomerular filtration rate in patients with polycystic kidney disease. Clin Exp Nephrol 14:573-7, 2010