

平成23年度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」

IgA 腎症分科会

【研究課題名】 IgA 腎症における多施設共同研究

【研究分担者・研究協力者】

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
鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学
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
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
香美 祥二 徳島大学医学部小児科
片渕 律子 福岡東医療センター内科
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
清水 章 日本医科大学解析人体病理学
鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学
富野康日己 順天堂大学医学部腎臓内科
橋口 明典 慶應義塾大学医学部病理学
幡谷 浩史 東京都立小児総合医療センター腎臓内科
服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科
久野 敏 福岡大学医学部病理学
堀越 哲 順天堂大学医学部腎臓内科
西野 友哉 長崎大学医学部第二内科
松崎 慶一 順天堂大学医学部腎臓内科
松島 雅人 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床疫学研究室
宮崎 陽一 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
安田 宜成 名古屋大学腎臓内科CKD地域連携システム寄附講座
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 腎・高血圧・膠原病内科

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 (J-IGACS)

【背景・目的】 新たな予後分類の妥当性の検証と、そのさらなるブラッシュアップを目的とした前向きコホート研究 (J-IGACS) を行う。具体的には、組織学的ならびに臨床的重症度、透析導入リスク層別化の妥当性を、新たに診断されたIgA 腎症患者の腎病理所見と腎機能予後や治療に対する反応性との関連を、可能な限り長期間 (10年以上) の前向き研究により明らかにする。

【方法】 腎生検にて新たにIgA 腎症と診断され、本研究への同意が得られた症例を、Web上で腎臓

病総合レジストリ (J-KDR) の 2 次研究サイトから登録する。

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 (総糸球体数 10ヶ以上、原則として PAS、HE、Masson 又は Azan、PAM 染色を必須とする) の検討・解析が可能な症例、④腎生検後に長期間の経過観察が可能な症例、の症例登録基準を満たす症例について、診断後 1 年以内に登録用紙 (エクセルファイル) を登録センター (慈恵医大腎臓・高血圧内科医局内事務局 FAX 03-3433-4297) に E-mail で送付するとともに、患者の腎生検組織標本を仙台社会保険病院病理部に送付する。登録後 6 ヶ月ごとの臨床情報を記載したファイルメーカーファイルを Web 上の UMIN サイトにアップロードする。

1 次評価項目は透析導入または血清 Cr の 100 % 増の複合エンドポイント (但し、20 歳未満では eGFR の 50 % 減) の複合エンドポイントとし、2 次評価項目は eGFR、血清 Cr、尿蛋白、尿潜血、尿沈渣所見の推移、心血管系合併症の有無とする。上記評価項目を各リスク群別、臨床的ならび組織学的重症度別に比較し、また各リスク群および重症度について各種治療 (ステロイド薬、扁桃摘、RA 系阻害薬) の有無により上記項目を比較する。なお、中間解析にあたっては、透析導入または血清 Cr の 50 % 増 (小児では eGFR の 25 % 減) をサロゲートマーカーとする解析も行うこととする。解析方法は Logistic 解析および Cox 解析を用いる。

【結果】平成 23 年 11 月 3 日現在で、倫理委員会または治験審査委員会 (IRB) による本研究のプロトコールの承認を得た施設は 44 施設、登録症例は 489 例であり、臨床データのアップロードおよび腎生検標本の送付がなされた症例はそれぞれ 438 例 (89.6 %) および 329 例 (67.3 %) である。489 例の腎生検時の男女比は 1 : 1、平均年齢は 39 歳で、20 歳未満の小児例は 58 例 (12 %) であった。腎生検時の尿蛋白排泄量、血清 Cr および eGFR の平均値はそれぞれ 1.2g / 日、1.0mg / dl および 75.1ml / 分 / 1.73m² であった。臨床データおよび病理組織所見から透析導入リスクの分類が可能であった 159 例では、低リスク群 56 例、中等リスク群 54 例、高リスク群 32 例、超高リスク群 17 例であった。各群の腎生検時臨床的背景を表 1 に示す。これらのうち、症例登録後 12 ヶ月以上経過を追えた 138 例では、血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は低リスク群には無く、中リスク群で 2 例 (4.4 %)、高リスク群で 4 例 (13.3 %)、超高リスク群で 4 例 (25.0 %) であり、2 倍に達した症例は低および中リスク群には無く、高リスク群で 2 例 (6.6 %)、超高リスク群で 3 例 (18.8 %) であった。

表 1. 各リスク群における臨床的背景の比較 (159 例)

	低リスク群	中等リスク群	高リスク群	超高リスク群	P 値
男女比	26 : 30	28 : 26	15 : 17	14 : 3	0.058
年齢	31.1	38.9	46.9	52.3	< 0.0001
血圧 (mmHg)	116/71	122/76	129/82	147/93	< 0.0001
尿蛋白 (g/day)	0.2	1.5	2.0	4.0	< 0.0001
eGFR (ml/min)	87.7	80.7	54.8	32.0	< 0.0001
経過観察期間 (月)	20.1	20.8	20.6	20.8	

【考察】平均 20 ヶ月の追跡期間における血清 Cr 値の上昇率は、低リスク群から超高リスク群に向かい悪化傾向があった。今後症例登録数の増加及び追跡期間の延長により、予後分類の妥当性を示すことができるものと期待される。

J-IGACS は、2009 年 5 月より腎臓病総合レジストリ (J-KDR) の二次研究と位置付けられ、Web サイトからの症例登録が可能となったため、参加施設数、登録症例数は順調に増加している。しか

し、低、中等、高、超高リスクの4群間でエンドポイント（透析導入）の発生率に差を検出するために必要なサンプルサイズは、後ろ向き多施設共同研究の結果から試算すると1,000例であることから、今後は登録目標の達成に向けてさらなる患者登録の推進を図りたい。

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

【背景・目的】扁桃摘出術（扁桃摘）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。

【方法】腎生検にて診断が確定しているIgA腎症患者で、扁桃での持続感染がIgA腎症の経過に影響を与えていると考えられる症例のうち、尿蛋白1.0-3.5g/日かつ血清Cr 1.5mg/dl以下の患者を対象とした。文書にて同意が得られた患者を、最小化法により無作為にA群（扁桃摘・ステロイドパルス併用群）またはB群（ステロイド単独群）に割り付けた。A群では扁桃摘後1-3週目よりメチルプレドニソロン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ロン0.5mg/kg BWを隔日投与し半年間の治療を行った。B群では扁桃摘は行わず、A群と同様のステロイド療法を半年間行った。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、治療開始後12ヶ月の時点で、上記項目を2群間で比較した。

【結果ならびに考案】平成22年3月末で、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28施設、登録患者数は目標とする80例に達した。このうち、解析可能な67症例（扁桃摘・ステロイドパルス療法群31例、ステロイドパルス療法単独群36例）の治療開始前の臨床的背景（性別、年齢、eGFR、尿蛋白排泄量、平均血圧）は、両群間で有意差を示さなかった。治療開始後12ヶ月の時点で尿蛋白が陰性化した症例の割合は、扁桃摘・ステロイドパルス併用群でステロイドパルス単独群に比して有意に高く、ロジスティック回帰分析では扁桃摘の併用が尿蛋白陰性化の唯一の予測因子であった。今後は12ヶ月の観察期間終了後の、各群における再燃、再発の頻度につき追跡調査を行う予定である。

IgA腎症の寛解・再燃に対する意識調査

【背景・目的】本邦ではIgA腎症に関し多くの臨床試験が行われ、治療効果指標として臨床的寛解・再燃が用いられるが、その基準は試験により様々である。IgA腎症の寛解・再燃についての意識調査を行い、定義づけを検討する。

【方法】2008年に同分科会が行った「IgA腎症の治療に関するアンケート」の回答施設（日本腎臓学会研修施設）を中心とした計311施設にアンケートを送付した。

【結果ならびに考察】184施設（59.2%）から有効回答が得られた。施設独自の寛解基準を設けている施設は89施設（48.4%）で、うち80施設（90.0%）で血尿・蛋白尿の両方を用いていた。寛解基準の無い施設（95施設）のうち45施設（47.4%）が血尿・蛋白尿の両方、33施設（34.7%）が蛋白尿のみ、8施設（9.2%）が血尿のみを重視すべきと考えており、血尿は潜血（-）もしくは沈渣赤血球が5未満/視野、蛋白尿は蛋白定性（-）～（±）もしくは蛋白定量0.2g/day以下/未満が、それぞれ6ヶ月間で連続3回認めた場合をそれぞれ寛解基準とするべきという回答が最も多かった。寛解の定義は施設によって様々であったが、ある一定の傾向が認められた。

平成23年度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」

急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) 分科会 分担報告書

【研究分担者・研究協力者】

分担責任者 山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授
分担研究者 杉山 齊 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学 教授
研究協力者 要 伸也 杏林大学第一内科 准教授
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 藤田保健衛生大学腎内科 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
田部井 薫 自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓科 教授
稲熊 大城 名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター腎臓内科 部長
小倉 誠 東京慈恵会医科大学附属柏病院腎臓・高血圧内科 講師
安永 親生 福岡県済生会八幡総合病院腎センター 部長
片渕 律子 福岡東医療センター内科 部長
鶴屋 和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学 准教授
中川 直樹 旭川医科大学内科学講座循環呼吸神経病態内科学分野 特任助教
吉田 雅治 東京医科大学八王子医療センター腎臓内科 教授

【背景・目的】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。過去に「RPGNの診療指針初版」(平成12年度時点登録症例715例、平成13年度公表)、「RPGNの診療指針第二版」(平成18年度調査時点での登録症例1772例、平成22年度公表)を作成した。診療指針作成を通し予後改善のための課題を抽出し、エビデンスレベルの向上（前向き観察研究、JKDR/JRBR研究）、再燃抑制（ミゾリビン介入研究）、予後不良稀少疾患の対策（抗GBM抗体型RPGNの全例調査）等、解決に取り組んでいる。

【方法】①前向き研究を計画、実施している（ANCA関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎コホート研究（RemIT-JAV-RPGN）、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（JRPGN-CS））。JKDR/JRBR登録RPGN症例の臨床病理所見の解析を実施している。②ANCA関連血管炎寛解維持療法に対するミゾリピンの臨床試験（MARPGN study）を実施している。③抗GBM抗体型RPGNの疫学二次調査（平成21、22年度一次調査分）を実施している。

【結果】①RemIT-JAV-RPGNは平成23年度開始時より症例登録を開始し、平成23年12月15日時点で登録症例74例である。JRPGN-CS（登録33例）は5年間の経過観察を継続している。JKDR/JRBRで平成19-22年に登録されたRPGN症例の臨床病理所見を解析中である。ANCA陽性RPGN、抗GBM抗体型RPGN（両者で全RPGNの55.4%）、その他のRPGN（全RPGNの44.6%）別に比較検討を実施している。②MARPGN studyは平成23年12月16日時点で登録58例（投与群29例、非投与群29例）であり、平成23年12月末で登録が終了する予定である。③疫学分科会の一次調査の結果、平成21、22年度発症の抗GBM抗体型RPGNは92例であり、現在全例調査を実施している。

【考察】RPGNの診療指針の作成・検証の結果、わが国のRPGN診療は確実な進歩を遂げていることが判明する一方、診療指針のエビデンスレベル、寛解維持療法の確立、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。

RPGN症例の大半を占めるANCA関連血管炎について、難治性血管炎研究班と共同で前向き研究（RemIT-JAV-RPGN）を計画、開始した。初期治療法、寛解維持療法、再燃時治療法、腎病理評価、合併症評価、生体試料バンクの作成など多くの課題に対応する研究内容であり、ANCA陽性RPGNの標準的な診療法の確立のためのエビデンス作出に大きく寄与する可能性が高い。

わが国における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る。MARPGN studyの成果に基づき、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ルが確立されれば、高い社会的貢献に値すると思われる。

平成23年度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」

難治性ネフローゼ症候群分科会 分担報告書

【研究分担者・研究協力者】

分担責任者	今井 圓裕	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
分担研究者	南学 正臣	東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科
研究協力者	横山 仁	金沢医科大学医学部腎臓内科
	斉藤 喬雄	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科
	今田 恒夫	山形大学医学部附属病院第一内科
	佐藤 壽伸	仙台社会保険病院腎センター
	佐藤 博	東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学分野
	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
	杉山 斉	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
	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
	奥田 誠也	久留米大学医学部腎臓内科
	鶴屋 和彦	九州大学大学院包括的腎不全治療学
	成田 一衛	新潟大学医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻内部環境医学
	西野 友哉	長崎大学病院第二内科
	藤元 昭一	宮崎大学医学部第一内科
	山縣 邦弘	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野
	猪阪 善隆	大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学
	渡辺 毅	福島県立医科大学医学部 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学
	鈴木 洋通	埼玉医科大学腎臓内科
	木村健二郎	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
	石村 栄治	大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学
	湯澤由紀夫	藤田保健衛生大学医学部腎内科
	武曾 恵理	田附興風会北野病院腎臓内科
	新田 孝作	東京女子医科大学病院第四内科
	岩野 正之	福井大学腎臓内科
	赤井 靖宏	奈良県立医科大学附属病院第一内科
	椿原 美治	大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科
	森 典子	静岡県立総合病院腎臓内科
	両角 國男	名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター腎臓内科
	福永 恵	市立豊中病院腎臓内科
	黒木 亜紀	昭和大学医学部腎臓内科
	山本 陵平	大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学腎臓研究室
	内田 俊也	帝京大学医学部内科
	伊藤 孝史	島根大学医学部内科学講座第四
	土井 俊夫	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部腎臓内科学

西 慎一 神戸大学大学院腎臓内科 腎・血液浄化センター
西尾 妙織 北海道大学第二内科
丸山 彰一 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
和田 健彦 東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科

平成23年度は、難治性ネフローゼ症候群分科会として、以下の調査研究に関する解析ならびに準備を進めてきた。

- ① 日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS)
- ② 膜性腎症におけるPLA2受容体抗体研究
- ③ 膜性腎症に対する免疫グロブリン投与前向き介入研究 (RCT)
- ④ 膜性腎症におけるPLA2受容体およびHLA遺伝子に関するSNP研究
- ⑤ ネフローゼ症候群に対するLDLアフェレーシスの有効性に関する研究

JNSCSでは、約400名の一次性ネフローゼ症候群患者の登録時、1、2、6、12か月目のデータを集積し、解析した。これらの登録されたネフローゼ症候群のうち、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状糸球体硬化症について、完全寛解（尿蛋白 $<0.3\text{g/day}$ ）、不完全寛解I型（ $0.3\text{g/day} \leq$ 尿蛋白 $<1\text{g/day}$ ）、不完全寛解II型（ $1\text{g/day} \leq$ 尿蛋白 $<3.5\text{g/day}$ ）、無効（尿蛋白 $\leq 3.5\text{g/day}$ ）にて判定し、Kaplan-Meier法にて寛解率の推定を行った。大阪大学山本陵平先生により解析された、各病理型の寛解率を報告する。

膜性腎症の主たる抗原であると推定されているPLA2受容体抗体について、患者血清を使用して抗体価を測定した。名古屋大学秋山真一講師により測定された日本における膜性腎症患者のPLA2R抗体陽性率について報告する。

特発性膜性腎症は、自然寛解することが知られているが、日本人における報告はない。また、大量ガンマグロブリン療法は特発性膜性腎症を寛解させる可能性が示唆されるが、ランダム化比較試験の成績は十分ではない。そこで、金沢医科大学横山 仁教授臨床試験として、ガンマグロブリン大量療法を行うことが膜性腎症の寛解率を上昇させるという仮説をたて、無治療群を対照として6か月間の寛解率を比較した。この試験にて、わが国の膜性腎症の自然寛解を知ることができる。

膜性腎症におけるPLA2受容体およびHLA遺伝子のSNPと膜性腎症の発症に関連があることが報告されている。昭和大学秋沢忠男教授、黒木亜紀講師を主任研究者として膜性腎症患者のDNAを集積し解析予定であり、プロトコルを紹介する。

腎と脂質研究会と本班会議が共同で行っている、難治性ネフローゼ症候群に対するLDLアフェレーシスの長期予後の前向き試験 (POLARIS) に関して、2年後の予後を報告する。

平成23年度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」

多発性嚢胞腎分科会

【研究課題名】

1. ADPKD患者さん向けパンフレット作成
2. ADPKDの腎容積と腎機能の変化の疫学調査
3. ADPKDによる肝嚢胞患者を対象としたQOL調査

【研究分担者・研究協力者】

研究分担者	堀江 重郎	帝京大学泌尿器科
	奴田原紀久雄	杏林大学泌尿器科
研究協力者	石村 栄治	大阪市立大学腎臓内科
	鶴屋 和彦	九州大学腎臓内科
	香村 衡一	千葉東病院泌尿器科
	花岡 一成	東京慈恵会医科大学腎臓内科
	土谷 健	東京女子医科大学腎臓内科
	望月 俊雄	東京女子医科大学腎臓内科
	乳原 善文	虎の門病院腎センター
	成田 一衛	新潟大学腎臓内科
	西尾 妙織	北海道大学第二内科
	の村 信介	三重大学腎臓内科
	中西 浩一	和歌山県立医大小児科
	武藤 智	帝京大学泌尿器科

【背景・目的】

1. ADPKD患者さん向けパンフレット作成：ADPKDは1,000人に1人と最も多い遺伝性腎疾患にも関わらず従来本邦では患者向けのパンフレットはなかった。そこで本分科会では患者向けのパンフレットを作製した。
2. ADPKDの腎容積と腎機能の変化の疫学調査：ADPKD患者の腎機能低下や腎容積増大の発症時期について後ろ向きに検討した。
3. ADPKDによる肝嚢胞患者を対象としたQOL調査：ADPKD患者のうち肝嚢胞合併例では一部の症例で肝臓が著しく腫大しQOLを著しく損なうことがよく知られているが、未だそれを示した論文はない。本研究では肝嚢胞を有するADPKD症例におけるQOL低下の実態を調査することを目的とする。

【方法】

1. ADPKD患者さん向けパンフレット作成：本パンフレットはできるだけ多くの患者さんにわかりやすく説明することを主な目的としていたためプロの漫画家に依頼して図（漫画）は作成した。
2. ADPKDの腎容積と腎機能の変化の疫学調査：ADPKD患者255名(平均年齢44.9歳)を対象として、

eGFRと一部の患者ではMRIによる総腎容積（TVK）を測定した。

3. ADPKDによる肝嚢胞患者を対象としたQOL調査：QOLアンケートはFANLTC+FACT-Hepを用いる。

【結果】

1. ADPKD患者さん向けパンフレット作成：2011年6月に5,000部作成し日本腎臓学会研修施設494施設に発送した。現在はPDFを日本腎臓学会のホームページからダウンロードして追加使用している。
2. ADPKDの腎容積と腎機能の変化の疫学調査：初回測定時の年齢が増加するほどeGFRは有意に減少した。eGFRが $90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上の患者でも、eGFRは1年あたり $4.2 \pm 9.5\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 減少した。
3. ADPKDによる肝嚢胞患者を対象としたQOL調査：現在研究計画作成中である。

【考察】

1. ADPKD患者さん向けパンフレット作成：本パンフレットはADPKD患者さん向けとしては本邦で初めての試みである。今後一人でも多くの患者ならびに家族に対する知識の啓蒙の一助となることが期待される。
2. ADPKDの腎容積と腎機能の変化の疫学調査：ADPKD患者の腎機能低下は発症初期より起こりうるため、今後腎機能を保持できる薬剤が開発された時には、若年期からの治療介入が必要になると思われる。
3. ADPKDによる肝嚢胞患者を対象としたQOL調査：現在肝嚢胞を縮小させる治療法はない。巨大肝嚢胞患者のQOL低下が明らかになることで、何らかの治療法介入が早急に必要とされることが再認識される。

平成23年度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」

診療ガイドライン作成分科会

【研究課題名】腎臓 4 疾患診療ガイドラインの作成

【研究分担者】

研究分担者 木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学・腎臓内科学
有村 義宏 杏林大学・腎臓内科学
西 慎一 神戸大学・腎臓内科学
堀江 重郎 帝京大学・泌尿器科学

【研究課題名】日本腎臓学会は2009年に「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」を発刊した。これは、学会としては最初の専門医向けのガイドラインであったが、現在、改訂作業中である。発刊は2013年を目指している。この診療ガイドラインで取り上げる疾患のうち、4疾患、すなわち、IgA腎症、急速進行性腎炎症候群、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎の包括的なガイドラインを本研究班の分科会として作成する。その際、日本腎臓学会で作成するCKD診療ガイドラインの内容と整合性を保つことが必須である。

【方法】

1. 日本腎臓学会のCKD診療ガイドライン改訂委員会委員長でもある木村がガイドライン作成分科会を統括する。そして、CKD診療ガイドラインの中の4疾患の責任者が本分科会の4疾患の責任者になることにより、CKD診療ガイドラインとの整合性を図っている。すなわち、IgA腎症を湯澤が、急速進行性腎炎症候群を有村が、ネフローゼ症候群を西が、多発性嚢胞腎を堀江がそれぞれ担当する。
2. エビデンスレベルの評価と推奨レベルはCKD診療ガイドラインと共通とするが、疾患別のガイドラインはより包括的なものを目指す。すなわち、章立てを（1）疾患概念・定義（病因・病態生理）：記述式、（2）診断（症候学・症状・検査所見）：記述式、（3）疫学・予後（発生率・有病率・治療成績）：記述式、（4）治療・合併症対策（疾患治療・補助療法・支持療法・予防・合併症対策・生活指導・食事指導）：クリニカルクエスチョン（CQ）方式とする。

【結果】現在、CKD診療ガイドラインの作成を行いつつ、同時に本ガイドラインに必要なCQを作成中である。

【考察】日本腎臓学会のCKD診療ガイドラインと内容に整合性をとりながら4疾患の診療ガイドラインを作成するという初の試みである。平成23年度はガイドラインの作成方針の決定と日本腎臓学会のCKD診療ガイドラインの作成に着手した。方針が決定しており、今後の作業は円滑に進行すると思われる。

平成23年度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」

生体試料活用分科会

【研究課題名】 家族性IgA腎症の疾患感受性遺伝子の同定と診療への応用

【研究分担者・研究協力者】

分担研究者 成田 一衛 新潟大学医歯学系・研究課題の総括
研究協力者 後藤 眞 新潟大学医歯学系・遺伝子解析
金子 佳賢 新潟大学医歯学系・検体収集
塚口 裕康 関西医科大学・検体収集
細道 一善 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門・遺伝子解析
井ノ上逸朗 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門・遺伝子解析

【背景・目的】 本研究の目的は、家族性IgA腎症の疾患感受性遺伝子を同定し、それを通して本症の発症機序をより詳細に理解することである。腎生検で確定診断したIgA腎症患者において、一見孤発例と思われる症例でも約10%に尿異常や腎不全の家族歴が観察され、IgA腎症による腎不全で肉親をドナーとする腎移植を行うと、移植直前のドナー腎糸球体に2～3割ほどの頻度でIgAの糸球体沈着が観察される。

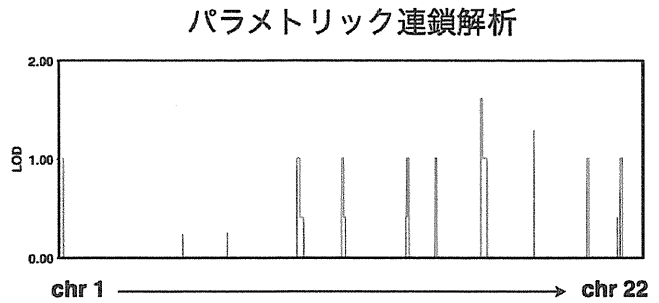
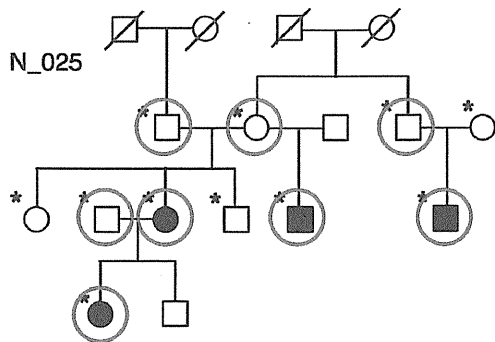
家族性IgA腎症の原因を明らかにするために、多数の家系を対象とした連鎖解析が行われてきたが、現在までに責任遺伝子は同定されていない。近年、次世代シーケンサによる大量の遺伝子配列情報から遺伝性疾患を中心とした疾患遺伝子の解明が進んでいる。今回、家族性IgA腎症にもこの解析方法を試みた。

【方法】 腎生検でIgA腎症と確定診断された症例が4名存在する1家系（11名の末梢血からDNAを抽出）を対象とした。Affymetrix Human Genome-Wide SNP Array 6.0によりSNPタイピングを行い、全ゲノム領域の連鎖解析を行った。エクソーム解析はIgA腎症4名を含む8名を対象とした。SureSelectによりゲノムから全エクソン領域を濃縮し、次世代シーケンサGenome Analyzer GAIIx (illumina)を用いて全エクソン領域の塩基配列を決定した。得られた配列情報からフィルタリング（観察されたアレル頻度が0.4～0.6、dbSNP132に含まれない、1000genomesでの頻度が1%以下、アミノ酸が非同義置換となる）を行い、IgA腎症の発症に関連するvariantを選別した。

【結果】 全ゲノム連鎖解析では、パラメトリック解析でLODスコア>1.0を示す9領域が検出された。全エクソンの配列情報からフィルタリングを行い、49個のvariantが選別された。さらに連鎖解析での高LOD領域や、疾患遺伝子検索プログラム（VAAST）を用いて候補遺伝子を絞り込んだ。得られた候補遺伝子について、他の家系の症例においても変異が存在するか検討を進めている。

【考察】 家族性IgA腎症を対象とした連鎖解析からいくつかの候補遺伝子座（2q36、4q26-31、6q22-23、17q12-22）が報告されているが、責任遺伝子は未だ同定されていない。家族性IgA腎症には遺伝的異質性が指摘されており、複数の疾患感受性遺伝子が存在することが示唆されている。

エクソーム解析では全遺伝子エクソン配列から疾患遺伝子の特定を試みるが、絞り込みの過程が重要である。家族性IgA腎症においても疾患遺伝子が同定され、IgA腎症の疾患パスウェイが解明されることが期待される。



候補となる variant の絞り込み

	number of variants
status	4 affected, 2 carrier
Exonic/splicing Heterozygous (freq: 0.4 - 0.6)	4,682
Remove variants located in segmental duplicate region	4,010
Nonsynonymous/splicing/stop	1746
Unrecorded in dbSNP 132	58
1000 genomes < 1%	52
Nonsynonymous	49

連鎖解析の候補領域内のvariant

chr	ref	obs	1000 genomes	SIFT	PolyPhen2
6	A	G		1	0.001
6	T	C		0.14	0.877
6	G	A	0.002	0.25	0.344
7	C	T		0	0.989
7	C	T			
10	C	T		0.03	0.303
12	A	T	0.002	0.05	0.98
18	C	G			0.064
20	G	A		0.19	0.001

平成23年度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」

病因・病態解明分科会

【研究分担者・研究協力者】

研究分担者 猪阪 善隆 大阪大学 老年・腎臓内科学内科学
研究協力者 河内 裕 新潟大学 分子病態学
前嶋 明人 群馬大学 生体統御内科学
貝森 淳哉 大阪大学 先端移植基盤医療学
坪井 直毅 名古屋大学 腎臓内科学

【背景・目的】 進行性腎障害に関する調査研究班では、IgA腎症、急速進行性腎炎、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎に関し、主に臨床面からの研究を推進してきたが、病因・病態解明分科会では、これらの疾患の進行の分子メカニズムを解明するとともに、将来の治療の礎とすることを目的としている。

【方法】 ネフローゼ症候群で消退するポドサイトのスリット膜構成機能分子や多発性嚢胞腎の原因遺伝子のKOマウスなどを用いて、各疾患における病因・病態を解明し、新規治療法を探るとともに、label-retaining cellを用いた間質線維化のメカニズムや脂肪由来幹細胞を用いた急速進行性糸球体腎炎への治療法の開発を行う。さらに、疾患とepigeneticsの関係を検討し、病態の新しい側面を創出する。

【結果】 シナプス小胞分子 (SV2B)、その関連分子群がポドサイトに発現していること、蛋白尿発症時、その発現が著明に低下していることを確認した。Label-retaining cells (LRCs)は、尿細管障害後の再生細胞の供給源として機能し、線維化の過程では間質へ移行し、EMTに関与することを解明し、現在EMTを定量化するシステムを用いてEMT抑制薬のスクリーニングを行っている。多発性嚢胞腎の原因遺伝子フィブロシチンのKOマウス等を用いて、嚢胞形成・線維化・高血圧という症候がSmurf1, 2,などのE3 ligase familyを介したvesicle traffickingの異常という概念で説明できることを示した。進行性腎障害のモデルである抗GBM型腎炎に低血清培養脂肪組織由来幹細胞(LASC)を経静脈的投与し、腎機能、尿蛋白量および病変糸球体での半月体形成率に有意な改善効果が認められることを確かめた。また、そのメカニズムとして、LASCによる炎症性マクロファージから免疫調整性マクロファージへの誘導が考えられた。様々なヒストンのアセチル化、メチル化に対する抗体を用いて、腎臓の発生段階において、ある時期に一部のヒストン修飾に変化が現れること、同じ変化が糖尿病性腎症や片腎摘モデルにおいても観察されることを見出した。

【考察】 本研究で観察された進行性腎障害における病態メカニズムの解明とともに、新規治療薬の開発につながると考えられた。

平成23年度厚生労働科学研究費補助金 腎疾患対策研究事業

「戦略研究（腎疾患重症化予防のための戦略研究）」

【研究課題名】 かかりつけ医／非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為に診療システムの有用性を検討する研究

【研究代表者・研究分担者】

研究代表者 山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
研究分担者 井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院・血液浄化療法部
伊藤 貞嘉 東北大学・腎臓内科学（腎・高血圧・内分泌学分野）
木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
草野 英二 自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門
柴田 孝則 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
富田 公夫 熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科
成田 一衛 新潟大学医歯学総合研究科・腎臓内科学
西野 友哉 長崎大学病院第二内科・腎臓内科学
藤垣 嘉秀 浜松医科大学第一内科・腎臓内科
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
松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科学
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
渡辺 毅 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座
和田 隆志 金沢大学腎臓内科
中村 丁次 社団法人日本栄養士会

【背景・目的】 腎疾患重症化予防のための戦略研究（FROM-J）は、かかりつけ医／非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為に診療システムの有用性を検証し、5年後に予測される透析導入患者数を15%減少することを成果目標とする。

【方法】 医師会単位でのクラスターランダム化比較研究。全国15都県の49医師会において、559名のかかりつけ医、2417名のCKD患者が登録された。クラスターごとに、CKD診療ガイドに則った診療を行う介入A群と、介入A群の診療に加えて患者への受診促進支援、生活・食事指導、かかりつけ医へ診療目標達成のフィードバックを行う介入B群の2群に割り付け、2008年10月より現在まで介入研究が行われている。

【結果】 登録患者の年齢は70-74歳、65-69歳、60-64歳の順に多く、男性72%、女性28%であった。CKDステージ3が46%と最も多く、次いでステージ2、ステージ1の順であった。高血圧症は9割に認められ、糖尿病は6割に認められた。介入開始時の全患者の平均eGFRは58.86mL/min/1.73m²、2年後の平均eGFRは54.88mL/min/1.73m²であった。

【考察】 FROM-Jの成果により全国へ均てん化が可能なCKD診療体制を見出し、末期腎不全への進行抑制、心臓血管病発症抑制をはかる医療の実現が期待される。今後は実質5年間の介入効果を検証すべく準備をすすめている。

平成23年度厚生労働科学研究費補助金腎疾患対策研究事業
「CKDの早期発見、予防、治療標準化、進展阻止に関する調査研究」

【研究課題名】 CKD早期発見に必要な腎機能推算式の開発

【研究分担者・研究協力者】

研究分担者 堀尾 勝 大阪大学大学院医学系研究科 准教授
研究協力者 猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科 准教授
安田 宜成 名古屋大学大学院医学系研究科 准教授

【背景・目的】 慢性腎臓病の早期発見、治療には腎機能評価が必須である。血清Crを用いたGFR推算式が用いられているが、推算の正確度は十分とはいえない。血清シスタチンC (Scys) は新たなGFRマーカーとして有望であり、標準化された測定が可能となったため、血清シスタチンCによるGFR推算式を作成し、正確度などを評価した。

【方法】 血清CrによるGFR推算式 (Eq-Cr) の作成・評価に用いた763例のデータを用いた。Eq-Crの作成と同様、413例で式を作成し、350例で評価を行った。Scysは727サンプルを標準化法で再測定し、36例は回帰式により補正した。シスタチンCは見かけ上、約8ml/min/1.73m²の腎外代謝・排泄が推測されるため、GFR推算式はScysによる式 (Eq-Cys1)、腎外代謝・排泄を含んだ式 (Eq-Cys2)、ScysとScrの両者を含む式 (Eq-combined) を作成した。Eq-CrとEq-Cys-2の平均値 (Eq-average) も算出し、各推算式によるeGFRのbias、正確度を比較した。

【結果】 Eq-Cr、Eq-Cys1、Eq-Cys2、Eq-combined、Eq-averageの30%正確度は75、77、78、81、82%であった。Eq-Cr、Eq-Cys1、Eq-Cys2の間に正確度に有意差は無いが、Eq-Cys2のbiasは有意に低値であった。Eq-combined、Eq-averageはEq-Crより正確度、biasとも有意に良好であり、Eq-averageはEq-combinedより有意差は無いが良好な結果を示した。Eq-Cys-2を以下に示す。
男性：eGFR (mL/min/1.73m²) = (104 × Scys - 1.019 × 0.996Age) - 8
女性：eGFR (mL/min/1.73m²) = (104 × Scys - 1.019 × 0.996Age × 0.996) - 8
推算式中の-8mL/min/1.73m²は腎外での代謝・排泄を想定した定数である。

【考察】 ScysによるGFR推算式 (Eq-Cys2) はScrによる式と同等かそれ以上の正確度を示し、筋肉量の少ない症例など、Scrによる式の信頼性に問題が予想される病態では、特に有用性が高いと考えられる。一般的にはEq-averageによりScrとScysの両者を用いることで、より正確な腎機能評価が可能と思われる。

平成23年度厚生労働科学研究費補助金腎疾患対策研究事業
「CKDの早期発見、予防、治療標準化、進展阻止に関する調査研究」

【研究課題名】 CKD発症の地域差の研究

【研究分担者・研究協力者】

研究分担者 井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部

研究協力者 尾形 聡 広島国際大学 保健医療学部

【背景・目的】 日本透析医学会の調査では透析患者の発症率、有病率に著明な地域差が示されている。透析導入率は必ずしも末期腎不全の発症率を意味せず、むしろ透析導入率（acceptance rate）と理解される。ステージ3～5のCKD患者を対象にした生命予後およびESRDへの進展率を地域ごとに比較し、それらの要因を解析する。

【方法】 下記の既存データベースを用いて解析を行う。

- 1) 日本透析学会の統計調査データ：日本透析医学会2004-6年末の統計調査データベース（JRDR-09105）から、単位人口当たりの都道府県別平均透析導入患者数（ $n = 102,011$ ）、2005年の国勢調査結果を用いて一般人口年齢構成で補正を行い目的変数とし、日本透析医学会統計調査データベース、ホームページ、施設会員名簿、国民栄養調査、財務省統計局の都道府県別データから合計117項目にわたり単回帰分析（一部重回帰分析）を行う。
- 2) 地域（沖縄、茨城）別の健診データおよび全国11か所の特定健診データ（旧渡辺班）
- 3) KDIGOメタ解析：eGFR、アルブミン（タンパク）尿の程度別に高血圧、心血管障害の既往率を求める。
- 4) 睡眠時無呼吸とCKD：浦添市の「なかむらクリニック」においてポリソムノグラフィ検査を用い診断確定された睡眠時無呼吸患者を対象としてONSLEEP registryを作成。CKDの頻度、予後を検討する。

【結果】

- 1) 透析患者の多発には食生活、気候、その他社会的要因の多くの要因が関与している。
- 2) CKDに新規分類により特定健診受診者の高血圧、心血管障害の頻度はGFRが低値ほど、タンパク尿が多いほど増加する。
- 3) 睡眠時無呼吸の患者にはCKD頻度が高い。

【考察】 われわれの地域住民のコホートがKDIGOのメタ解析に採用され、CKDの分類が改訂されeGFRに加えてアルブミン尿（わが国では試験紙による蛋白尿）の程度が付け加えられた。KDIGOのCKD新分類にそって現在、わが国およびKDIGOにおいてガイドラインが作成中である。CKDと予後（死亡率、心血管障害の発症率、CKD進展速度）との関連がより明確となり、今後の介入研究が進められる。今後、アルブミン尿と試験紙法による蛋白尿との比較研究およびわが国独自の血尿のデータを解析する必要がある。また高齢者に多い蛋白尿を伴わないGFR低下の原因検索、地域差の要因として肥満、メタボリック症候群に加えて高尿酸血症、喫煙率などの比較、微量アルブミン尿の測定が必要な患者群（糖尿病以外）も特定などが課題として挙げられる。特定健診受診者（2008

年度)を対象としたアウトカム研究結果が待たれる。国内の地域差のみならず国際的、人種間のCKD頻度、進展度に相違があることが明らかとなりつつある。

【結論】CKD発症の地域差の要因として肥満、メタボリック症候群および早期発見、事後指導体制、療養・治療コンプライアンスなどが複雑に関与している。要因を検討することにより地域にあったCKD対策（認知、早期発見、早期介入）が進展すると考えられる。

平成23年度厚生労働科学研究費補助金腎疾患対策事業
「CKDの早期発見、予防、治療標準化、進展阻止に関する調査研究」

【研究課題名】 高齢者における薬物性腎障害の調査—腎障害患者のヨード造影剤使用に関するガイドラインの作成—

【研究分担者・研究協力者】

研究分担者 細谷龍男 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

研究協力者 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

大野岩男、宇都宮保典、宮崎陽一、川村哲也、小倉 誠、池田雅人

【背景】 全国の大学病院、基幹病院に対して行った薬物性腎障害のアンケート調査結果を踏まえ、薬物性腎障害の被疑薬の1つである造影剤について、日本腎臓学会、日本循環器学会、日本医学放射線学会の3学会が合同で、「腎障害患者のヨード造影剤使用に関するガイドライン」を現在作成中である。

【結果】 現在作成中の「腎障害患者のヨード造影剤使用に関するガイドライン」の要点を以下に示す。

〈ステートメント〉

- ・CKDステージ3, 4, 5の患者では、造影剤使用により造影剤腎症（CIN: Contrast Induced Nephropathy）を起こす可能性がある。
- ・造影剤投与量はCIN発症の危険因子の1つであり、投与量は必要最小限にすることを推奨する。CKD患者においては必要に応じて輸液などの予防的措置を行うことが望ましい。

〈解説〉

- ・ヨード造影剤による腎障害（CIN）は、造影剤使用後72時間以内に血清Cr値が25%以上上昇するか、血清Cr値が0.5mg/dL以上上昇した場合と定義される。
- ・CINは一般的に可逆性であるが、不可逆性の腎機能低下を来す場合や透析療法を必要とする場合もある。
- ・CINは造影剤使用患者の1～6%に起こるとされるが、腎機能低下はCINの最も強い危険因子である。特にCKDステージ3b, 4, 5（GFR 45mL.min/1.73m²未満）の患者では、造影剤検査後には腎機能の推移を3日目まで慎重にモニターすることが望ましい。
- ・腎機能低下、脱水状態、糖尿病、高齢者などのハイリスク患者では、CINの発症リスクが高いため、造影検査により得られるメリットがCINを起こすリスクより高いと判断したときのみ造影剤による検査を行うべきであり、CINのリスクが高い場合には代替検査について検討することが望ましい。
- ・CKDステージ1, 2, 3a（GFR 45mL.min/1.73m²以上）のCKD患者であれば、造影CT検査によるCINの起こる可能性は低い。しかし、造影剤投与量はCINの危険因子の1つであるため、投与量は必要最小限にする。
- ・造影CT検査においては、GFR 45mL.min/1.73m²未満の症例では、補液等によりCINの予防措置を行うことが望ましい。
- ・冠動脈造影などの動脈系の造影検査を行う場合には、GFR 60mL.min/1.73m²未満の症例では、補液等によりCINの予防措置を行うことが望ましい。
- ・CINの予防には、生食または重曹輸液剤（150mEq/L）を1mL/kg/hrで6～12時間前（重曹の場合は3mL/kg/hrで1時間前でも可）から点滴し、終了後も1mL/kg/hrで6～12時間程度継続することが望ましい。

平成23年度厚生労働科学研究費補助金腎疾患対策研究事業
「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発」
全体研究

【研究課題名】 糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用

【研究代表者・研究分担者・研究協力者】

研究代表者 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
研究分担者 安部 秀斉 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座腎臓内科学
奥田 誠也 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門
草野 英二 自治医科大学附属病院腎臓内科学講座
古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学
佐藤 博亮 福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座
鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター
篁 俊成 金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学
羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野
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
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科
研究協力者 岩野 雅之 福井大学医学部病態制御医学講座
古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部
横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学

【背景・目的】 糖尿病性腎症の克服にむけて、疫学、治療および予後を把握する必要がある。しかしながら、本邦では、糖尿病性腎症例の実態把握のための症例登録システム（レジストリー）が整備されておらず、病態の解析や予後調査は未だ不十分である。

この課題を解決するために、本研究班では、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症例を対象とし、尿検体の保存を含めて、長期経過観察可能なレジストリーシステムを構築し、病態解明、予後改善や有効な治療法開発につながる本邦のコホートを作成することを目的とした。

【方法】 平成21年度から尿検体収集を伴う糖尿病性腎症レジストリー（Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDN-CS)）を構築・運用し、拡充を図った。本レジストリーは日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーと密接に連携し、登録例のデータを長期に利用可能なデータベースとして整備した。

本レジストリーの特色は、尿検体の収集ならびに腎生検例が含まれることである。この臨床・病理所見ならびに尿検体を用いて、本邦の糖尿病性腎症の病態、予後を臨床病理学的に検討した。なお、対象は、20歳以上で腎症発症前の糖尿病症例ならびに糖尿病性腎症第1期から第5期の症例とした。

【結果】 本研究を通じて、尿検体収集を伴う本レジストリーは、日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーの二次研究として構築された。

一次研究としての腎臓病総合レジストリーにおける糖尿病性腎症関連の組織診断確定例（Japan

Renal Biopsy Registry (J-RBR) 登録例) は、平成23年11月末現在、614例が登録された。

一方、本レジストリー (JDN-CS) には、平成23年11月末現在、13施設から371例 (男性 237例、女性 134例、平均年齢 65.7 ± 10.6 歳) が登録された。登録症例の内訳は、腎症前期から顕性腎症まで幅広い病期の症例が登録されていることが確認された。腎生検施行例は14例であった。また、尿検体収集例は180例であった。本レジストリーでは、定期的な経過観察を行う計画となっており、164例の経時データが登録された。登録時データと1年後データの比較では、収縮期血圧の上昇とヘモグロビンA1c値の低下を認めた。1年後の時点では、尿アルブミン (蛋白) や腎機能には変化を認めなかった。

現在も、腎臓学会のホームページや毎月発行するニュースレターにより、登録促進を進めている。今後も症例登録、データの集積を継続し、本邦の糖尿病性腎症の病態解析、予後評価を行う予定である。このレジストリーは臨床的、疫学的ならびに病理学的な研究と密接に関連させ推進するものとする。

特に、腎生検施行例を含めて、レジストリー登録例の尿検体を用いたバイオマーカーの validation を行う予定である。

【考察】 本研究の取り組みにより、尿検体の保存を含み、長期経過観察が可能な、本邦の糖尿病性腎症レジストリーが構築された。症例登録は、当初の予定通り、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症の実態を把握する形で進められた。また、尿検体の保存も進められた。

このレジストリーの取組みを通じて、病態解明、予後改善や有効な治療法開発に向けた総合的なシステムの構築につながる可能性がある。今後も症例登録、データの集積を継続し、日本腎臓学会、関連学会と密接に連携して、本邦の糖尿病性腎症の病態解析、予後評価を行う予定である。さらに、本レジストリーで収集された尿検体を用いて、既知、新規バイオマーカー候補の validation も順調に進行している。