

201128189A

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

(H23-難治-一般-033)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松尾 清一

平成 24 (2012) 年 4 月

## 目 次

I. 総括研究報告	
進行性腎障害に関する調査研究 .....	1
II. 分担研究報告	
1. IgA 腎症分科会 .....	11
2. 急速進行性糸球体腎炎分科会 .....	17
3. 難治性ネフローゼ症候群分科会 .....	21
4. 多発性嚢胞腎分科会 .....	40
5. 疫学・疾患登録分科会 「高齢者腎臓病の調査研究：腎生検レジストリ (J-RBR) を用いた検討及び疫学調査」 .....	46
6. 疫学・疾患登録分科会 「全国疫学アンケート調査と DPC データベースの対象疾患患者数調査への応用」 .....	53
7. 診療ガイドライン作成分科会 .....	63
8. 生体試料活用分科会 .....	66
9. 病因・病態解明分科会 .....	69
III. 班員名簿 .....	75
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	79
V. 資料 .....	163



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

## 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）  
総括研究報告書

「進行性腎障害に関する調査研究」

研究代表者

松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・教授

研究分担者

川村 哲也 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科・准教授  
鈴木 祐介 順天堂大学医学部・腎臓内科・准教授  
城 謙輔 仙台社会保険病院・病理部・主任部長  
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  
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  
今井 圓裕 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・特任教授  
南学 正臣 東京大学医学部附属病院・腎臓内分泌内科・特任講師  
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  
横山 仁 金沢医科大学医学部・腎臓内科・教授  
渡辺 毅 福島県立医科大学・腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学・教授  
長田 道夫 筑波大学大学院人間総合科学研究科・分子病理学分野形態検査・教授  
安藤 昌彦 京都大学環境安全保健機構附属・健康科学センター・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  
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部・腎内科学・教授  
有村 義宏 杏林大学・第一内科・教授  
西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科・腎・血液浄化センター・特命教授  
成田 一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科・内部環境医学講座・教授  
猪阪 善隆 大阪大学大学院・老年・腎臓内科学・准教授  
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・准教授

研究要旨

我が国の透析医療費は1兆数千億円に達する。最大の原因は進行性腎障害であり、中でも糖尿病性腎症と本研究課題が対象とする4疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）が重要である。この4疾患の標準的な治療法を確立し、それを普及させることが喫緊の課題である。本研究は、次に述べる目標を達成するために効率的な研究組織を構築して研究を進め、その成果を政策提言や双方向的な情報発信を行い、その成果を社会に還元しようとする、我が国では極めて独創性の高い特色ある研究である。対象4疾患について、①年度毎の疫学データ把握とウェブ疾患登録によるデータベースを利用した臨床研究の推進、②Mindsの作成手順に則った形での診療ガイドラインの改訂（完成は平成25年度）、③コンセンサスが確立されていない課題に関する臨床介入研究の推進、④病因・病態の解明に関する研究の推進、⑤生体試料の収集と有効利用の促進、を行うとともに、⑥情報や研究成果を社会・患者と双方向的に共有するための活動を行うことを目指す。

現在までに、腎臓病総合レジストリー（Japan Kidney Disease Registry, J-KDR）の登録患者数は15,000例となっている。本年度は、特にこのレジストリーを基にした前向き観察研究（二次研究）が大きく進展した。さらに、IgA腎症や急速進行性糸球体腎炎においては介入研究も進行している。また、診療ガイドラインの改訂に向けて多分野の専門家を交えた形での作成体制を整え、作成方針に関してコンセンサスを形成された。現在日本腎臓学会で作成が進んでいるCKDガイドラインの作成委員会と協力する形で、対象4疾患のガイドラインの作成が始まっている。

## A. 研究目的

### <目的、必要性>

我が国は世界でも有数の腎不全大国であり、透析患者数は世界でもトップレベルである。透析医療に要する費用は国民総医療費の4%以上を占め、総額1兆数千億円と医療経済への影響も大きい。本研究班が対象とする進行性腎障害が透析に至る重要な原疾患となっている(日本透析医学会誌 2010)。

これらは原因解明や治療法の確立が十分進んでいるとは言えない。対象4疾患の実態の把握、病態解明、診療ガイドラインの作成及び普及が喫緊の課題である。さらに近年特に、各国における臨床研究が国際ネットワークとして編成され、世界的な規模での連携と治療ガイドライン作りが進められている。我が国もこのような潮流に遅れることなく、国際ベンチマークを通じてさらに臨床研究を推進する必要がある。

### <特色、独創的な点>

これまでに当研究班では日本腎臓学会との連携の下、ウェブによる疾患登録システム(J-RBR/J-KDR)を構築した(進行性腎障害に関する調査研究 H21 年度報告書)。これにより、当該4疾患に関してコホートスタディー(多施設共同前向き観察)研究が可能になった。現在、IgA 腎症においては腎生検病理所見と予後との関連に関する前向き観察研究と治療法別の長期予後を解析する後ろ向き観察研究、急速進行性糸球体腎炎および血管炎の前向き観察研究、難治性ネフローゼの治療法と腎機能の予後に関する前向き観察研究、多発性嚢胞腎に関しては予後に関する要因分析のための前向き観察研究が進行している。このように臨床研究がウェブ疾患登録を利用して組織的に推進されるという点で特色がある。それぞれのコホート研究は日本腎臓学会との密接な連携の下、腎生検組織の解析や国際的なベンチマーキングを行うという点で独創的である。また ANCA 関連血管炎の前向き観察コホート研究である「抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研 (RemIT-JAV)」は厚生労働省難治性血管炎調査研究班とも連携していることに特色がある。なかでも、本年度ネフローゼ症候群のコホート研究からは欧米の報告と比較しわが国では膜性腎症や巣状糸球体硬化症の治療成績が良いことなど、いくつかの重要な知見が得られた。

また本研究班ではこれまで国内外で得られたエビデンス及び本プロジェクトで得られた我が国独自のエビデンスを加えて、現在の診療

指針を改訂し、平成 25 年度までに「エビデンスに基づく診療ガイドライン」を作成する。その際、Minds の手順に従って作成することに特色がある。診療ガイドラインの作成により、現時点における標準治療法の確立と普及が促進される同時に、進行性腎障害の克服に向けた政策提言も可能となる。

さらに本研究班では、腎障害の進行メカニズムの解明、新規診断・治療法開発、等の基礎的研究を行い、将来の臨床応用をめざす。本研究班では社会に貢献する活動を計画している。具体的には、ホームページや講演会などで社会に情報発信を行う。本年度は市民公開講座を開催し、一般向けおよび医療従事者向けにホームページを開設した。

### (倫理面への配慮)

研究課題毎に当該研究機関において、必要な倫理上の手続き(倫理委員会への申請、承認)、臨床治験委員会(IRB)への申請・承認を得ることを研究開始の条件とした。研究の過程でプロトコル変更などがあった場合も、同様の手続きをおこなうこととした。これらのチェックは、組織図で記載した、「研究管理推進委員会」で事前に確認することとした。

病態解明のための基礎研究において動物実験を必要とする場合は、動物の愛護及び管理に関する法律(昭和 48 年法律第 105 号。以下「動物愛護法」という。)、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準(平成 18 年環境省告示第 88 号。以下「飼養保管基準」という。)、各研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針及び動物実験の適正な実施に向けたガイドラインに基づき必要な倫理上の手続き(倫理委員会への申請、承認)を経て、安全に施行した。

ヒト遺伝情報解析に関しては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 13 年 3 月 29 日文科科学省・厚生労働省・経済産業省、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 17 年 6 月 29 日一部改正)に沿って、倫理的配慮のもとに行った。十分なインフォームドコンセントを行った後に文書で同意を得て末梢血から DNA を抽出・保存した。これらのヒト由来試料や臨床情報に関する個人識別情報は、連結可能匿名化を行い、各大学内で定められた個人識別情報管理者が厳重に管理した。

## B. 研究方法

### <IgA 腎症分科会>

#### ① IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向きコホート研究 (J-IGACS)

対象は腎生検にて新たに IgA 腎症と診断さ

れた症例。腎生検病理標本を病理統括施設に送付するとともに登録後6ヶ月ごとに臨床情報を登録する。目標症例数は1000例で10年間追跡する。

1次評価項目は透析導入または血清Cr値の100%増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した。

## ②IgA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ランダム化比較試験

腎生検でIgA腎症と診断され、尿蛋白1.0-3.5g/日かつ血清Cr1.5mg/dl以下の患者を対象としA群(扁桃・ステロイドパルス併用群)とB群(ステロイド単独群)に割り付けた。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。

## ③IgA腎症の寛解・再燃に関する意識調査

312施設(内科:226施設、小児科86施設)にアンケートを送付し調査した。調査の結果からIgA腎症の寛解・再発の定義を提言し、パブリックコメントを募る。

## ④長期予後に関与する因子を明らかにするための新規後ろ向き臨床コホート研究

IgA腎症の長期予後と治療法や臨床所見との関連を解析するために、長期観察しえたIgA腎症患者を登録する新規コホート研究を立ち上げた。これまでに45施設より協力の回答があり、8~10年の長期観察が可能なIgA腎症患者2045例の登録が見込まれる。

## <急速進行性糸球体腎炎分科会>

### ①前向き観察研究

前向き観察研究として、急速進行性糸球体腎炎の発症率および予後に関する観察研究

(JRPGN-CS)、ANCA関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(RemIT-JAV-RPGN)、JKDR/JRBR登録RPGN症例の臨床病理所見の解析研究を実施している。

### ②MPO-ANCA関連血管炎の再発抑制へのミゾリビンの有効性検討の前向き試験(MARPGN Study)

RPGNの再燃抑制による腎予後の改善を目的とし、ANCA関連血管炎寛解維持療法に対するミゾリビンの臨床試験(MARPGN study)を実施している。

## ③GBM抗体型RPGNの疫学調査

RPGNの腎予後・生命予後の改善を目的とし、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。

## <難治性ネフローゼ症候群分科会>

### ①日本ネフローゼ症候群コホート研究

(JNSCS)平成22年12月に症例登録(416例)は完了している。各病型について治療法の実態と予後を調査した。

### ②特発性膜性腎症の抗原ホスホリパーゼA2受容体(PLA2R)の精製とPLA2R抗体のELISAの確立

膜性腎症の原因として国際的に注目されるPLA2受容体抗体の血中濃度を測定し、腎生検組織上の発現と比較し、日本人における新しいバイオマーカーとしての意義を検証する。

### ③膜性腎症関連遺伝子の探索

PLA2RおよびHLA-DQ、DR抗原遺伝子のSNPを中心とした遺伝子解析を行う。

### ④特発性膜性腎症に対する大量ガンマグロブリン療法(HIGHNESS)

膜性腎症に対するガンマグロブリン治療研究(RCT)を実施する。

### ⑤巣状分節性糸球体硬化症における可溶性ウロキナーゼ受容体の意義に関する研究

血清suPARを測定し、巣状糸球体硬化症(FSGS)のバイオマーカーとしての意義を検討する。

### ⑥LDLアフェレーシス治療研究(POLARIS)

予め参加登録された施設において施行された難治性NSに対する全てのLDL-A治療の治療開始前、治療終了直後(1か月以内)、治療開始6か月後、及び治療開始2年後の臨床データを収集し解析した。

## <多発性嚢胞腎分科会>

### ①ADPKD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。

### ②ADPKD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。

## <疫学・疾患登録分科会>

### ①高齢者腎臓病の調査研究

腎臓病総合レジストリーに2007年より2011年11月までに登録された14,760例よりJ-RBR登録12,705例を抽出した。この内20歳以上の腎移植を除いた成人10,218例を対象に、高齢

者(65歳以上)と非高齢成人(65歳未満)を比較検討した。

## ②全国疫学アンケート調査とDPCデータベースの対象疾患患者数調査への応用

日本腎臓学会指定研修施設の教育責任者の属する診療科(日腎研修施設)499診療科、日本泌尿器科学会の教育基幹施設ならびに日本小児腎臓病学会等に所属する1198診療科の合計1697診療科を対象に調査票を送付しアンケート調査を行なった。また、全国規模DPCデータベースからの患者数推計と関連疫学情報を抽出した。

### <診療ガイドライン作成分科会>

#### ●ガイドラインの構成:

基本的にはクリニカルクエスション(CQ)、ステートメント、解説、構造化抄録で構成する。しかし、CQになじまない項目は記述式で記載する。

#### ●共通の章立:

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)

### <生体試料活用分科会>

#### ①家族性IgA腎症のゲノム解析

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、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。

### <病因・病態解明分科会>

ポドサイトでは、スリット膜を構成する機能分子に注目し、これらの発現や局在、分子間の相互作用、細胞内輸送機構、細胞骨格との結合様式等を培養細胞やポドサイト特異的のノックアウトマウスを用いて検討する。また、脂肪由来幹細胞を用いた急速進行性糸球体腎炎に対する治療法の臨床応用を目指す。多発性嚢胞腎の原因遺伝子のノックアウトマウスや培養細胞系を用いた嚢胞形成・線維化等のメカニズムを解明する。label-retaining cellを用いて形質転換や線維化等への分子メカニズムを解明する。また、疾患におけるエピゲノムの影響

を、histone化学修飾を特異的に識別する抗体や次世代シーケンサーによるDNAメチル化の観点から研究する。

## C. 研究結果

### <IgA腎症分科会>

#### ①前向きコホート研究(J-IgACS)

平成24年1月25日現在で、登録症例は534例である。中間解析では血清Crの50%増加の発生率は、リスク群及び臨床的・病理学的重症度が増すにつれて有意に高くなり、各分類の妥当性が示唆された。

#### ②扁桃とステロイドパルス併用療法の無作為比較試験

扁桃とステロイドパルス療法のRCTにより、扁桃の併用がステロイドパルス単独に比し有意に高い尿蛋白消失率をもたらすことが明らかになった。

#### ③寛解・再発についての定義

有効回答が193施設(61.9%)(内科:136施設、小児科:57施設)から得られた。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カ月間で連続3回認めた場合を寛解基準とするべきという回答が約半数を占めた。

#### ④長期予後に関与する因子を明らかにするための新規後ろ向き臨床コホート研究

本年度はワーキングチームを立ち上げ、プロトコルを完成させた。研究説明会を2回開催し、参加施設を募った。これまでに45施設より協力の回答があり、8~10年の長期観察が可能なIgA腎症患者2045例の登録が見込まれる。

### <急速進行性糸球体腎炎分科会>

#### ①前向きコホート研究

RemIT-JAV-RPGNは平成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592例の臨床病理所見を解析中である。

#### ②MPO-ANCA関連血管炎の再発抑制へのミゾリビンの有効性検討の前向き試験(MARPGN Study)

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)である。

#### ③抗GBM抗体型RPGNの全国調査研究

平成20年、21年度疫学WG調査結果(92例)を元に二次調査を実施した。

### <難治性ネフローゼ症候群>

#### ①日本ネフローゼ症候群コホート研究

全 65 施設、412 名の登録を得た。MCNS の多くは 1 か月以内に治療に反応し、72%が完全寛解に至った。MN と FSGS は早期の治療反応性は低く、1 か月で完全寛解に至るのは MN5%、FSGS19%であった。これまでの報告と異なり、FSGS は早期に反応する症例が 40%もあることが分かった。

## ②膜性腎症における PLA2 受容体抗体研究

膜性腎症の原因として国際的に注目される PLA2 受容体抗体の血中濃度を測定する新規 ELISA システムを世界に先駆けて開発した。現在までの名古屋大学の特発性膜性腎症患者血清を使用した実験では、抗 hPLA2R 自己 IgG4 は、リコンビナント PLA2R を抗原とした ELISA 法では 27%、糸球体ライセートを抗原としたウエスタンブロット法では 47%の特発性 MN 患者特異的に検出され (n=15)、他の腎症患者や健康人ではいずれの検出方法においても全く検出されなかった (各 n=5)。

## ③膜性腎症関連遺伝子の探索

プロトコールが完成し、疾患登録が始まっている。現在、特発性膜性腎症患者とコントロールの DNA を集積中である。

## ④特発性膜性腎症に対する大量ガンマグロブリン療法 (HIGHNESS)

プロトコールが完成し、一部施設では倫理委員会の承認を得ている。

## ⑤巣状分節性糸球体硬化症における可溶性ウロキナーゼ受容体の意義に関する研究

プロトコールを作成した。本研究に対する参加施設を募集している。

## ⑥LDL アフェレーシス治療研究 (POLARIS)

56 例の治療のうちほぼ 7 割で尿蛋白が治療後 1 か月以内に低下し、6 割で血中蛋白の上昇が認められた。また、半数以上の治療において血清クレアチニン値が低下しており、この時点で腎機能も改善傾向にあることが示唆された

## <多発性嚢胞腎分科会>

### ①ADPKD 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。その後 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するとともに、増刷し再発送している。

### ②ADPKD 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 90ml/min/1.73m<sup>2</sup> 以上の患者でも、eGFR は 1 年あたり 4.2±9.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 減少した。

## <生体試料活用分科会>

### ①家族性 IgA 腎症のゲノム解析

現在までに収集した家族性 IgA 腎症家系について、現在までの解析で複数の候補遺伝子領域が検出されている。新規領域に存在する遺伝子を優先的にゲノムデータベースから検索し、それぞれの転写調節領域とエクソンについて、罹患者および健常者数名についてリシーケンスにて原因遺伝子を同定する。併行して、全国の家族性 IgA 腎症家系の調査を行う。

## <疫学・疾患登録分科会>

### ①高齢者腎臓病の調査研究

腎臓病総合レジストリーへの登録は順調に進んでいる。平成 23 年 11 月末で 14,820 例の登録がなされた。うち腎生検施行 10,218 例の基本入力データの統計調査、病理評価を実施した。特に本年度の成果として、65 歳以上の高齢者 2,802 例の解析よりその特徴が明らかとなった。

### ②全国疫学アンケート調査と DPC データベースの対象疾患患者数調査への応用

本年度は全国規模の DPC データベースから ICD10 病名コードと DPC 処置コードの掛け合せて調査期間中の腎生検施行度数と RPGN 患者度数の抽出し、一部アンケート調査で得られた情報 (RPGN における腎生検施行率) も用いて年間入院患者度数の試算を行なった。その結果をアンケート調査による年間新規 (受療) 患者数 (推計値) と比較すると DPC データベースから求めた患者数は新規入院、再入院の区別はできないものの、アンケート調査による年間新規受療患者数 (推計値) に良く近似することが実証された。

## <診療ガイドライン作成>

Minds の手順に従いガイドライン作成体制の構築を行い、ガイドライン作成委員を決定した。現在、CKD 診療ガイドラインの作成委員と共同して作業を進めている。さらに 4 疾患に関する追加クリニカルクエスションを作成中である。

## <生体試料活用分科会>

### ①家族性 IgA 腎症のゲノム解析

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 (VAASST) を用いて候補遺伝子を絞り込んだ。

## <病因・病態解明分科会>

以下の研究が進行中である



- ① ポドサイトのスリット膜構成分子に注目した蛋白尿発生機序の解明
- ② IgA 糖鎖異常と糸球体病変との関連の解明を通じた新規治療法開発
- ③ 多発性嚢胞腎マウスを用いた線維化の分子メカニズム解明
- ④ 脂肪由来幹細胞を用いた RPGN の新規治療法開発

#### D. 考察

##### <IgA 腎症分科会>

新たな予後分類の妥当性を検証し、腎予後と腎病理所見との関連、治療に対する反応性を明らかにするための前向き研究は順調に進行している。「扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関するランダム化比較試験」では、治療後 12 ヶ月時点で尿蛋白が陰性化した症例の割合は、扁桃摘出術・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いことが判明した。今後この成績を世界に向けて発信していく。「IgA 腎症の寛解・再燃に対する意識調査」では、寛解の定義は施設によって様々であったが、判定期間、程度などに一定の傾向を認めた。今回の意識調査で得られた知見は「寛解の定義」作成の礎になると考える。

##### <急速進行性糸球体腎炎分科会>

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) を開始した。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。また先行する JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例の臨床病理所見の詳細な解析により、次回診療指針改定の基礎資料となることが期待される。

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。

##### <難治性ネフローゼ症候群分科会>

JNSCS では疾患ごとの治療実態と 1 年間の予後が明らかとなった。難治性と考えられていた FSGS の予後が比較的良好であることが判明した。日本人特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 自己抗体保有率は海外の先行調査結果に比べて低い傾向であることが明らかとなった。大量ガンマグロブリン療法の有効性を確認する試験 (HIGHNESS)、膜性腎症関連遺伝子の探索、巣状分節性糸球体硬化症における可溶性ウロ

キナーゼ受容体の意義に関する研究は今後参加施設を増やし症例登録を推進する必要がある。LDL アフェレーシス治療は 2 年で約 50% が長期予後を改善し、特にアフェレーシス直後の反応性良好例に有効であることが分かった。

##### <多発性嚢胞腎分科会>

ADPKD 患者さん向けパンフレットは 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。ADPKD の腎容積と腎機能の変化の疫学調査により、腎機能低下は発症初期より起こりうるということが分かった。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。

##### <疫学・疾患登録分科会>

高齢者における重点 4 疾患の実態が明らかになった。今後、高齢者腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針を検討する必要があるものと考えられる。

全国の DPC 対象病院の約 4 割をカバーする DPC データベースより RPGN と腎生検の入院患者数の抽出・推計が可能と考えられた。また、アンケート調査の結果からわが国の IgAN の罹患率は欧米に比し多いことが確認された。

##### <診療ガイドライン作成分科会>

CQ を作成することにより、各疾患の問題点が明らかになった。また、日本腎臓学会の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」の作成を通じて、各疾患のガイドライン作成の道筋が明確になった。4 疾患の診療ガイドラインにより、診断と治療の標準化とその普及が図られるものと期待される。

##### <生体試料活用分科会>

遺伝学的アプローチから家族性 IgA 腎症の発症に関わる効果サイズの大きいリスク遺伝子が同定され、IgA 腎症の発症メカニズムの解明につながると思われる。

##### <病因・病態解明分科会>

本研究は進行性腎障害における病態メカニズムを解明および治療法の開発につながると思われた。

#### E. 結論

本研究では、対象 4 疾患 (IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎) に関して、診断法・治療法を確立し、その普及を図ることを目的として研究計画

を立案したが、これまでのところ概ね計画通りに進行している。特に、N-KDRの二次研究である前向き観察研究、さらに前向き介入研究は順調に進んでいる。今後有意義な結果が得られることが大いに期待される。また、診療ガイドラインの作成過程を通して現在の診療における課題が浮き彫りにされ、今後の研究の方向性を決めるうえで有用な道筋となるものと期待される。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Imai E, Yasuda Y, Horio M, Shibata K, Kato S, Mizutani Y, Imai J, Hayashi M, Kamiya H, Oiso Y, Murohara T, Maruyama S, Matsuo S. Validation of the equations for estimating daily sodium excretion from spot urine in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 15(6):861-7. 2011
2. Li PK, Chow KM, Matsuo S, Yang CW, Jha V, Becker G, Chen N, Sharma SK, Chittinandana A, Chowdhury S, Harris DC, Hooi LS, Imai E, Kim S, Kim SG, Langham R, Padilla BS, Teo BW, Togtokh A, Walker RG, Wang HY, Tsukamoto Y; Asian Forum for Chronic Kidney Disease Initiatives. Asian chronic kidney disease best practice recommendations: positional statements for early detection of chronic kidney disease from Asian Forum for Chronic Kidney Disease Initiatives (AFCKDI). *Nephrology (Carlton)*. 16(7):633-41. 2011
3. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Nagata M, Kawamura T, Honda M, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Working Group for Renal Biopsy Database, Japanese Society of Nephrology, Tokyo, Japan. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 15(4):493-503. 2011
4. Akizawa T, Makino H, Matsuo S, Watanabe T, Imai E, Nitta K, Ohashi Y, Hishida A; Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study Group. Management of anemia in chronic kidney disease patients: baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study. *Clin Exp Nephrol*. 15(2):248-57. 2011
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班報告 IgA 腎症分科会: IgA 腎症診療指針—第3版— 日本腎臓学会学会誌. 53(2):123-135. 2011
6. 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班報告 RPGN 分科会: 急速進行性腎炎症候群の診療指針 第2版 日本腎臓学会学会誌. 53(4):509-555. 2011
7. 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班報告 難治性 NS 分科会: ネフローゼ症候群診療指針 日本腎臓学会学会誌. 53(2):78-122. 2011
8. 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班報告 多発性嚢胞腎分科会: 多発性嚢胞腎診療指針 日本腎臓学会学会誌. 53(4):556-583. 2011
9. IgA 腎症診療指針—第3版— 日腎会誌 2011; 53:123-135
10. 城 謙輔, 片渕律子, 久野 敏, 清水 章, 橋口昭典. 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班報告 IgA 腎症分科会 IgA 腎症診療指針—第3版—補遺 IgA 腎症組織アトラス. 日腎会誌; 53:655-666、2011
11. Yamagata K, Usui J, Saito C, Yamaguchi N, Hirayama K, Mase K, Kobayashi M, Koyama A, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes. *Clin Exp Nephrol* 2012 in press
12. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the

- JMAAV study. *Mod Rheumatol*. 2011 in press
13. 武曾恵理:ネフローゼ症候群診療指針 厚生労働省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班 難治性ネフローゼ症候群分科会 日本腎臓学会学会誌 53(2) : 78-122. 2011
  14. 武曾恵理、齊藤喬雄、腎と脂質研究会:難治性ネフローゼ症候群に対するLDLアフェレシスの前向きコホート研究(POLARIS調査) 報告-LDL-A治療終了直後の有効率のFGS症例の解析 第22回腎と脂質研究会報告 *Ther Res* 31(9):1245-1251. 2010
  15. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. Tokiwa S, Muto S, China T, Horie S. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:539-45.
  16. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, Horie S, Nutahara K, Ouyang J, Krasa HB, Czerwiec FS; TEMPOFormula and 156-05-002 Study Investigators. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2499-507.
  17. Fedeles SV, Tian X, Gallagher AR, Mitobe M, Nishio S, Lee SH, Cai Y, Geng L, Crews CM, Somlo S. A genetic interaction network of five genes for human polycystic kidney and liver diseases defines polycystin-1 as the central determinant of cyst formation. *Nat Genet*. 2011;43:639-47.
  18. 武藤 智、堀江重郎. 特集 全身性疾患と腎障害 多発性嚢胞腎診療ガイドライン. 総合臨床. 2011; 1315-9.
  19. 武藤 智、堀江重郎. 腎臓内科学 多発性嚢胞腎の新しいガイドライン. 医学のあゆみ. 2011;865-6.
  20. Miura T, Goto S, Iguchi S, Shimada H, Ueno M, Nishi S, Narita I: Membranoproliferative pattern of glomerular injury associated with complement component 9 deficiency due to Arg95Stop mutation. *Clin Exp Nephrol* 15: 86-91, 2011
  21. Yokoyama H: Clinicopathological insights into lupus glomerulonephritis of Japanese and Asians. *Clinical Exp Nephrol*. 15 : 321-330. 2011
  22. 横山 仁:膜性腎症の疫学:腎臓病総合レジストリーの解析から. 日本腎臓学会学会誌 53 : 677-683. 2011.
- ## 2. 学会発表
1. 難治性ネフローゼ症候群・診断治療の新たな試み:今井圓裕、秋山真一、丸山彰一. 第40回日本腎臓学会西部学術大会(広島)、2011年10月9日
  2. 難治性ネフローゼ症候群:JNSCS研究からの提言:今井圓裕、山本陵平. 第54回日本腎臓学会学術総会(横浜)2011年6月16日
  3. 川村哲也. IgA腎症前向きコホート研究が目指すもの. 委員会企画3 腎臓病総合レジストリー. 第54回日本腎臓学会学術総会2011.
  4. Muto S, Tokiwa S, Nagae M, China T, Kumamoto T, Koseki T, Yoshii T, Saito K, Isotani S, Yamaguchi R, Ide H, Horie S. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Society of Nephrology* 2011. Philadelphia, PA. 2011/11/8-13
  5. Muto S, Tokiwa S, Nagae M, China T, Kumamoto T, Koseki T, Yoshii T, Saito K, Isotani S, Yamaguchi R, Ide H, Horie S. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *FASEB summer research conference Polycystic kidney disease: from Bench to Bedside*. Vermont Academy. 2011/6/26-7/1.
  6. Goto S, Tsukaguchi H, Wada M, Narita I: Genome-wide linkagescan of Japanese families with IgA nephropathy. *American Society of Nephrology Kidney Week*. 2011.11.8-11.13, Philadelphia, USA
  7. 『Low serum cultured adipose-derived mesenchymal stem cells, but not bone-marrow derived mesenchymal stem cells, ameliorate rat crescentic glomerulonephritis by functional polarization of macrophages into immunoregulatory phenotype, Kazuhiro Furuhashi\*, Asuka Shimizu, Naotake Tsuboi, Hangsoo Kim, Takayuki Katsuno, Takenori Ozaki, Waichi Sato, Enyu Imai, Seiichi Matsuo and Shoichi Maruyama: *ASN Kidney Week* (2011. 11. 8-13, Philadelphia, U. S. A)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

1. 特許第 4502570 号：2010. 4. 30～2022. 9. 24  
名称：遺伝子多型解析を用いた IgA 腎症診断および IgA 腎症診断用キット：権利者：(株)東洋紡ジーンアナリス、下条文武、発明者：下条文武、成田一衛
2. 『脂肪組織由来多分化能幹細胞を含有する細胞製剤』尾崎武徳、安田香、丸山彰一、山本徳則、後藤百万、松尾清一、北川雄：名古屋大学、出願 2008-528826、国際 PCT/JP2007/065431
3. 『脂肪組織由来間葉系肝細胞を含有する免疫抑制剤及びその用途』丸山彰一、尾崎武徳、坂洋祐、古橋和拡、坪井直毅：名古屋大学、出願 2009-233991、国際 PTC/JP2010/064682 (W0)

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

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

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

IgA腎症分科会

責任分担研究者

川村 哲也 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授

分担研究者

鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授  
城 謙輔 仙台社会保険病院病理部 部長

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 准教授  
遠藤 正之 東海大学医学部腎代謝内科 准教授  
香美 祥二 徳島大学医学部小児科 教授  
片渕 律子 福岡東医療センター内科 部長  
木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 教授  
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 室長  
柴田 孝則 昭和大学医学部腎臓内科 准教授  
清水 章 日本医科大学解析人体病理学 准教授  
白井小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 講師  
鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 助教  
富野 康日己 順天堂大学医学部腎臓内科 教授  
橋口 明典 慶應義塾大学医学部病理学 助教  
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 教授  
久野 敏 福岡大学医学部病理学 准教授  
堀越 哲 順天堂大学医学部腎臓内科 准教授  
西野 友哉 長崎大学医学部第二内科 講師  
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 室長  
宮崎 陽一 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 講師  
安田 隆 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 准教授  
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 准教授  
横尾 隆 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 講師  
吉川 徳茂 和歌山県立医科大学小児科 教授  
吉村 光弘 金沢医療センター 腎・高血圧・膠原病内科 診療部長

## 研究要旨

IgA 腎症分科会では、「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」の成果をもとに「エビデンスに基づく透析導入リスクの層別化」を、2011年3月「IgA 腎症診療指針 第3版」において公表した。この新たな予後分類の妥当性を検証し、腎予後と腎病理所見との関連、治療に対する反応性を明らかにするため、新規 IgA 腎症患者を対象とする「前向きコホート研究 (J-IGACS)」を、腎臓病総合レジストリを介した Web 上での症例登録システムを用いて推進している。

「扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関するランダム化比較試験」では、2011年3月に最終登録症例の12ヶ月間の経過観察が終了した。尿蛋白、血尿、腎機能の推移を扁桃・ステロイドパルス併用群とステロイドパルス単独群の間で比較検討したところ、治療後12ヶ月時点で尿蛋白が陰性化した症例の割合は、扁桃・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かった。今後はこの成績を論文化し、世界に向けて発信したい。

「IgA 腎症の寛解・再燃に対する意識調査」では、IgA 腎症の寛解・再燃に対し専門医の意識調査を行い、その結果をもとに IgA 腎症の寛解・再燃の定義を提言することを目的としている。寛解の定義は施設によって様々であったが、判定期間、程度などに一定の傾向を認めた。今回の意識調査で得られた知見を「寛解の定義」作成の礎になると考える。

IgA 腎症は一般に緩徐進行性であるため治療成績は長期間の観察が必要である。そこで2002年から2004年の間に腎生検で新たに診断された IgA 腎症患者を対象に、後方視的多施設共同により長期成績を全国調査する。本後方視的観察研究では、長期間の臨床経過を統一した治療効果の判断基準を用いて解析し、各重症度における種々の治療介入に伴う予後を傾向スコア解析により明らかにすることが目的である。平成24年度内に解析完了予定である。

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コホート研究 (J-IGACS)】

#### A. 研究目的

腎生検で新たに IgA 腎症と確定診断された患者を対象に、各種臨床病理所見と腎予後および治療に対する反応性との関係を可能な限り長期間(10年以上)の前向き研究で解析し、新たな予後分類(透析導入リスクの層別化)のブラッシュアップを図る。

#### B. 研究方法

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、腎生検病理標本を病理統括施設に送付するとともに登録後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 値の100%増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した。上記評価項目を各リスク群別に、また各種治療 (ス

テロイド薬、扁桃、RA系阻害薬)の有無により比較する。解析方法は Logistic 解析および Cox 解析を用いる。

(研究の倫理面への配慮)

患者に十分な説明をした後、文書による同意を得る。症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮する。

#### C. 研究結果

平成24年1月25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45施設、登録症例は534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468例

(87.6%)、および330例(61.8%)である。表1に臨床データが解析可能であった213例の腎生検時臨床的背景を示す。腎生検時男女比は1:1、平均年齢は39歳で、20歳未満の小児例は59例(11.0%)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 1.1 g/日、1.0 mg/dl および 75.6 ml/分/1.73 m<sup>2</sup> であった。

表1. 腎生検時の臨床的背景

症例数	534	
性別 (男性:女性)	274:260	
年齢 (歳)	39.3±16.5	(4.3~85.2)
小児例 (20歳未満、%)	59 (11.0%)	
尿蛋白 (g/日)	1.1±1.9	(0.0~20.9)
収縮期血圧 (mmHg)	122±18	(89~189)
拡張期血圧 (mmHg)	75±14	(42~150)
高血圧 (生検時合併症)	38.1%	
血清Cr (mg/dl)	1.0±0.9	(0.3~16.6)
eGFR (ml/min1.73m <sup>2</sup> )	75.6±29.1	(3.0~175.9)
血清尿酸 (mg/dl)	6.0±1.5	(2.2~10.6)
高度血尿合併例 (%)	21.5%	

高度血尿；沈渣RBC100/HPF以上

( )内；範囲

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193例では、低リスク群64例(33.2%)、中等リスク群67例(34.7%)、高リスク群41例(21.2%)、超高リスク群21例(10.9%)であった。これらのうち、症例登録後12ヶ月以上経過を追えた171例では、血清Cr値が基礎値の1.5倍に達した症例は低リスク群55例には無く、中等リスク群57例中1例(1.8%)、高リスク群39例中3例(7.7%)、超高リスク群20例中5例(20%)であった。1次評価項目である血清Cr値の2倍化に達した症例は低、中等リスク群には無く、高リスク群で1例(2.6%)、超高リスク群で3例(15.0%)であった。また、腎生検後1年の時点での尿蛋白が陰性化(0.2g/g cr未満)していた症例の割合は、低リスク群で62%、中等リスク群で45%、高リスク群で49%、超高リスク群で6%と、低、中等、高リスク群で高く、超高リスク群で著明に低かった(p<0.005)。

#### D. 考察

平成24年1月25日現在で、登録症例の患者背景、各リスク分類の度数分布は後ろ向き研究の結果とほぼ同様であった。2年間の追跡期間における血清Cr値の上昇率は、低リスクから超高リスク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。

直近の1年間で、参加施設数および登録症例数はそれぞれ+6施設および+241症例と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ランダム化比較試験】

##### A. 研究目的

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。

##### B. 研究方法

腎生検でIgA腎症と診断され、尿蛋白1.0-3.5g/日かつ血清Cr1.5mg/dl以下の患者を対象とする。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ゾン0.5g/day3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。

(研究の倫理面への配慮)

本試験の目的、扁桃摘および全身麻酔に関する危険性を十分に説明したうえ患者から同意書を取得する。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。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. 研究結果、D. 考察

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・再燃に関する意識調査】

##### A. 研究目的

IgA 腎症分科会において扁摘パルス療法の有効性に関する多施設共同研究などが行われているが、IgA 腎症の「臨床的寛解」についての明確な定義はなされていない。しかし、今後予定されている扁摘パルス療法の前向き追跡調査、あるいは今後検討されるべき根治治療等の有効性評価などにむけ、「IgA 腎症の寛解」とはどのような状態であるか、コンセンサスを形成し定義づけを行う必要がある。また、我が国では IgA 腎症の早期スクリーニング、早期診断が盛んであり、様々な IgA 腎症患者を治療対象にしているため、専門家により寛解に対する意識も異なる可能性がある。

そこで、IgA 腎症の寛解・再燃に対し専門医の意識調査を詳細に行い、IgA 腎症の寛解・再燃の定義づけを検討することとした。

##### B. 研究方法

当分科会分担研究者のみを対象とした先行研究の後、2008 年に当分科会が行った「IgA 腎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 312 施設 (内科: 226 施設、小児科 86 施設) にアンケートを送付した。

### C. 研究結果、D. 考察

有効回答が 193 施設 (61.9%) (内科: 136 施設、小児科: 57 施設) から得られた。独自の寛解基準を有する施設は 95 施設 (50.2%) で、81 施設 (87.0%) で血尿・蛋白尿の両方を用いていた。寛解基準の無い施設のうち 53 施設 (53.5%) が血尿・蛋白尿の両方、33 施設 (37.4%) が蛋白尿のみ、8 施設 (9.1%) が血尿のみを重視すべきと考えている。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 0.2 g/day 以下/未満が、それぞれ 6 カ月間で連続 3 回認めた場合を寛解基準とするべきという回答が約半数を占めた。

寛解の定義は施設によって様々であったが、判定期間、程度などに一定の傾向を認めた。今回の意識調査で得られた知見を「寛解の定義」作成の礎になると考える。

#### 【IgA 腎症の治療法と予後に関する後方視的な多施設共同研究】

##### A. 研究目的

多施設共同で大規模な IgA 腎症コホートにおいて、後方視的に長期間の臨床経過を統一した治療効果の判断基準を用いて解析し、各重症度における種々の治療介入に伴う予後を傾向スコア解析により明らかにすることを第一の目的とする。この結果により適切な治療法を選択することが可能となる。また、用いた治療効果判定基準の有用性を検討するとともに横断的な研究として、各重症度の頻度ならびに重症度毎の各治療法の選択頻度を明らかにする。同時に、血尿・蛋白尿の変化という治療のサロゲートマーカーの有用性についても検討する。さらに、各種治療法における重篤な副作用の発生率についても検討する。

##### B. 研究方法

対象は 2002 年より 2004 年までの 3 年間に、関連施設を含めた参加施設において初回の腎生検により IgA 腎症と診断された 18 歳以上の全症例とする。

各施設において、診療記録および独自のデータベースより本研究に必要な項目を抽出し、ファイルメーカーで作成された Web 上の登録画面に入力する。

調査項目を以下に示す。

- 1) 患者属性：性別、生年月日、主な既存症（糖尿病、高血圧、心疾患、脳血管系疾患、消化性潰瘍、精神疾患）、喫煙（任意）
- 2) 腎生検データ：腎生検日、組織学的重症度（任、各施設での診断とする）
- 3) 腎生検時所見・検査結果など：身長、体重、収縮期血圧、拡張期血圧、血液検査：TP、Alb、Cr、UA、T.Chol、LDL-C（or HDL-C）、IgA、C3、尿検査：試験紙；潜血・蛋白、沈渣；RBC、蛋白定量（g/gCr and/or g/日）
- 4) 使用薬剤 ステロイドパルス：期間中の開始の有無と施行開始日時、量、間隔、回数、経口ステロイド：期間中の使用の有無と施行開始日時、期間中の最大量（プレドニン換算値）、終了日、RAS 抑制薬（ARB、ACE-I、レニン阻害薬、抗アルドステロン薬）：開始時と観察終了時の使用の有無、薬剤名、用量、その他の薬剤（スタチン、高尿酸血症治療薬、抗血小板薬、EPA）：開始時と観察終了時の使用の有無、薬剤名、用量
- 5) 副作用：入院加療を要した感染症（入院日）、手術を要した（する）無腐性骨壊死（診断日）、扁桃摘除術に伴う特別な治療を要した副作用、新たに発生したインスリン治療を要する糖尿病、新たに発生した精神科での治療を要する精神疾患、画像検査で診断された胃十二指腸潰瘍、その他の入院加療を要した副作用（入院日）
- 6) 通院状況：観察終了日、観察終了事由（末期腎不全にて転院、転院、来院せず、死亡、その他）

エンドポイントを下記に示す。

- a) 主要エンドポイント：血清 Cr の 1.5 倍増加（3 ヶ月間以上継続した場合の初回検査日）もしくは末期腎不全（透析導入・腎移植）
- b) 副次的エンドポイント：血清 Cr の 2 倍増加（3 ヶ月間以上継続した場合の初回検査日）、血清 Cr の 2 倍増加（3 ヶ月間連続した初回検査日）、尿所見の改善、寛解、再悪化、透析導入・腎移植（観察終了）、死亡（観察終了）、心血管系疾患による入院

尿所見の改善、寛解、再悪化を以下に定義する。

・寛解の定義

- a) 2 週間以上の間隔をあけた 3 回連続する尿検査改善
- b) 6 ヶ月間継続する 2 回以上の尿検査改善  
尿検査改善の所見は以下の通り。

○血尿（下記のいずれかの初回検査日時）

試験紙法で、尿潜血定性が陰性（-）

尿沈渣で、5/HPF 未満

○蛋白尿（下記のいずれかの初回検査日時）

試験紙法で、尿蛋白が（-or ±）

定量検査で 0.2 g/gCr 未満

・再発の定義

- a) 2 週間以上の間隔をあけた 3 回連続する尿検査悪化、または
- b) 6 ヶ月間継続する 2 回以上の尿検査悪化により判定する。

○血尿（下記のいずれかの初回検査日時）

試験紙法、尿潜血定性が（2+）以上

尿沈渣で、20/HPF 以上の場合

○蛋白尿（下記のいずれかの初回検査日時）

試験紙法で、尿蛋白が（2+）以上

定量検査で、1.0 g/gCr 以上

- c) 上記尿所見がそろわなくても、ステロイドパルス治療の追加実施、または経口 PSL20mg を以上の増量を要した場合には、異常のみられた尿所見は再発とする。

## C. 研究結果、D. 考察

本研究計画を定め、日本腎臓学会の評議員や J-RBR で IgA 腎症を年間 10 例以上登録している全国の施設に協力を要請とアンケート調査を行った。平成 24 年 1 月 29 日に 2 回会議を開催し本研究計画を協議するとともに、参加協力を要請した。現在全国 45 施設より協力可能との回答があり、この施設の 2327 例を対象に平成 24 年内の完了を目指して研究を遂行する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. IgA 腎症診療指針—第 3 版—日腎会誌 2011；53：123—135
2. 城 謙輔, 片渕律子, 久野 敏, 清水 章, 橋口昭典. 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班報告 IgA 腎症分科会 IgA 腎症診療指針—第 3 版—補遺 IgA 腎症組織アトラス. 日腎会誌；53:655-666、2011
3. 城 謙輔. 腎生検診断の標準化と新分類 IgA 腎症の Oxford 分類と我が国の新分類. 病理と臨床 29：1203-1208、2011

4. 宮崎陽一ら. Prospective study 2. 総会長  
主導企画 2. IgA 腎症の治療：扁桃摘出＋  
ステロイドパルス 第54回日本腎臓学会学  
術総会 2011.

5. 川村哲也. 教育講演 –IgA 腎症の新たな予  
後分類と治療戦略– 第41回日本腎臓学会  
東部学術大会 2011.

## 2. 学会発表

1. 川村哲也. IgA 腎症前向きコホート研究が  
目指すもの. 委員会企画 3 腎臓病総合レ  
ジストリー. 第54回日本腎臓学会学術総会  
2011.

2. 川村哲也. 教育講演 –IgA 腎症の新たな  
予後分類と治療戦略– 第41回日本腎臓学  
会東部学術大会 2011.

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

急速進行性糸球体腎炎分科会

責任研究分担者

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

研究分担者

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 藤田保健衛生大学医学部腎臓内科 教授  
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 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

共同研究者

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学：臼井丈一、樋渡昭、河村哲也、佐藤ちひろ、森山憲明、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