

平成 24 年度
「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業」
合同研究成果発表会

平成 25 年 1 月 27 日 (日曜日)
於 一橋記念講堂 (学術総合センター)

- 12:30 ~ 12:35 挨拶 松尾清一
- 12:35 ~ 16:30 「進行性腎障害に関する調査研究」研究成果発表
- 12:35 ~ 13:10 疫学・疾患登録分科会
横山 仁 渡辺 毅 長田 道夫
- 13:10 ~ 13:45 IgA 腎症分科会
川村 哲也 鈴木 祐介 城 謙輔
- 13:45 ~ 14:20 急速進行性糸球体腎炎分科会 山縣 邦弘 杉山 齊
- 14:20 ~ 14:55 難治性ネフローゼ症候群分科会 丸山 彰一 南学 正臣
- 14:55 ~ 15:30 多発性嚢胞腎分科会 堀江 重郎 奴田原 紀久雄
- 15:30 ~ 15:50 診療ガイドライン作成分科会
木村 健二郎 湯澤 由紀夫 有村 義宏
西 慎一 堀江 重郎
- 15:50 ~ 16:05 生体試料活用分科会 成田 一衛
- 16:05 ~ 16:20 病因・病態解明分科会 猪阪 善隆
- 16:20 ~ 16:25 総括 松尾 清一
- 16:25 ~ 16:30 事務局連絡
- 16:30 ~ 16:40 休憩
- 16:40 ~ 17:40 「糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止に
むけた調査・研究」研究成果発表
- 16:40 ~ 16:45 班長挨拶 和田 隆志
- 16:45 ~ 17:00 糖尿病性腎症レジストリー 清水 美保
- 17:00 ~ 17:20 診療水準向上にむけた重症度評価法の開発 湯澤 由紀夫
- 17:20 ~ 17:40 早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発
木村 健二郎

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
(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」
疫学・疾患登録分科会

【研究課題名】 高齢者腎臓病の調査研究：腎生検レジストリーを用いた検討及び疫学調査

【研究分担者・研究協力者】

研究分担者 横山 仁・金沢医科大学（疾患登録調査）、長田道夫・筑波大学（腎病理診断調査）
渡辺 毅・福島県立医科大学（疫学調査）

研究協力者 疾患登録・腎病理診断調査：佐藤 博・東北大学、他42名
疫学調査：旭 浩一・福島県立医科大学、他2名

【背景・目的】

わが国では65歳以上の高齢化率は上昇しつつある。2009年には22.8%を記録し、2025年には30%になると予測されており、今後も高齢者の腎臓病が増加することが予測される。しかし、わが国における高齢者腎臓病の実態は未だ不明な点が多い。今回、腎臓病総合レジストリー（以下、J-RBR/J-KDR）およびアンケートを用いて、高齢者腎臓病の臨床病理学的背景と重点疾患の疫学を調査した。さらにJRBRデータの病理診断としての精度管理のために、入力の実整合性を調査した。

【方法】

腎臓病総合レジストリーに2007年より2012年11月までに登録された19,298例より14,760例を抽出し、超高齢者（80歳以上）および年齢層別の尿蛋白評価を検討した。さらに登録における臨床病理学的問題点と重点疾患の疫学調査を実施した。

【結果】

超高齢者は、409例(2.8%；うち男206例、50.4%)であり、277例(67.7%)に腎生検が実施されていた。臨床診断は、ネフローゼ症候群164例(41.1%)、急速進行性腎炎症候群(以下、RPGN)71例(17.3%)、慢性腎炎症候群58例(14.1%)、高血圧に伴う腎障害29例(7.1%)であった。腎生検例の病因分類では、IgA腎症を除く原発性疾患105例(37.9%)、ANCA陽性腎炎34例(12.3%)、アミロイド腎20例(7.2%)、IgA腎症19例(6.9%)の比率が高かった。重点疾患であるネフローゼ症候群、RPGNが約6割を占めるとともにこの年齢でもIgA腎症が診断されていた。これについて、重点疾患の疫学調査では、2007～2011年度の新規受療患者推計数の経年比較でIgA腎症の減少ならびにRPGNの増加傾向を認めた。また加療中の一次性ネフローゼ症候群患者に占める長期治療依存型ネフローゼ症候群が小児科で約53%と内科(約39%)に比し高率であることが判明した。

臨床的には、CKDG3b以上が65.2%、尿蛋白1g/日もしくは1g・gCr以上が、それぞれ79.8%、80.7%、尿潜血1+以上は59.4%であった。さらに、ネフローゼ症候群の定義で抽出した超高齢者ネフローゼ症候群196例(うち男91例、46.4%；腎生検診断160例、81.6%)では、IgA腎症を含む一次性が48.5%(膜性腎症25.0%、微小変化型10.7%、巣状分節性糸球体硬化症7.7%)、次いでアミロイド腎(9.7%)、糖尿病性腎症(5.1%)と難治性疾患の比率が高かった。また、臨床成績が解析可能で

あった超高齢者RPGN48例（うち男22例、45.8%；腎生検診断38例、79.2%）では、ANCA陽性腎炎が31例（64.6%）であり、77.1%がCKDG4以上であった。さらに、尿蛋白指標を尿蛋白・クレアチニン比（A）と一日尿蛋白量（B）との比（A/B）および体表面積補正を行なわないGFRとの比でみると、比（A/B）は、20歳～60歳未満では、各年齢層で1.26～1.29であり、女性で高かった。さらに、男女ともに60歳以後にその乖離が拡大した。さらに、体表面積補正を行なわないGFRとの比は、20歳以後80歳台まで男女ともに直線的に増加し、高齢者では単位濾過率あたり20歳台に比し2.5～5倍の蛋白尿状態（より高度の障害）で登録されている事が示された。また、腎病理診断調査では、高齢に高頻度に合併する腎硬化症の診断精度に一部問題があることが判明した。

【考察とまとめ】

超高齢者は、より糸球体係蹄障害が進行した状態で登録されていた。今後、超高齢者を含む重点疾患の実態を把握する事により、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・診療指針の検討が必要と考えられた。また、腎病理診断調査からは高齢者に高頻度にみられる腎硬化症は、原発性あるいは続発性腎疾患に併発することが多く、現在のレジストリシステムではその頻度が必ずしも正確には把握できない。今後は、腎硬化症の病理診断標準化を進めるとともに、病型診断、病因診断の分けについて再度検討する必要があると考えられた。さらに、疫学調査から示唆された患者数動向とその要因をJ-RBR/J-KDR、DPC等の調査手法により相互補完しながら検証し、継続的に観察すべきと考えられた。

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業

(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	仙台社会保険病院病理部
研究協力者	伊藤 孝史	島根大学医学部腎臓内科
	内田 俊也	帝京大学医学部内科
	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)】

1. 背景・目的

新たな予後分類（組織学的ならびに臨床的重症度、透析導入リスク層別化）の妥当性を検証し、これをさらにブラッシュアップするため、新規IgA腎症患者の臨床病理所見と腎機能予後や各種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。

2. 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および血清Crの100%増（但し、20歳未満ではeGFRの50%減*）の複合エンドポイントとするが、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。

2次評価項目はeGFRのスロープ、血清Crの50%増、尿蛋白0.3g/日（g/gCr）未満かつ/または尿沈渣中赤血球5個/hpf未満の頻度、尿蛋白0.5g/日（g/gCr）または1.0/日（g/gCr）以下の頻度、心筋梗塞・狭心症・脳卒中の合併頻度とする。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。

解析方法はLogistic解析およびCox解析を用いる。

3. 結果

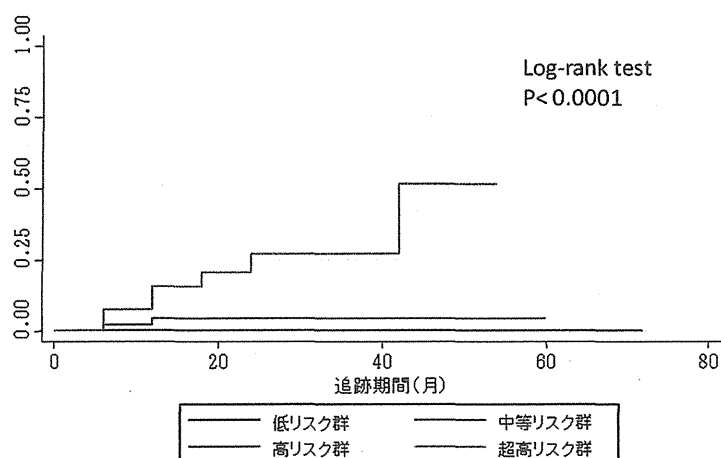
平成24年11月16日現在で、倫理委員会または治験審査委員会（IRB）による本研究のプロトコルの承認を得た施設は50施設、登録症例は723例であり、臨床データのアップロードおよび腎生検標本の送付がなされた症例はそれぞれ632例（87.4%）および416例（57.5%）である。723例の腎生検時の男女比は1:1、年齢の中央値は37歳で、20歳未満の小児例は86例（12%）であった。腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値は0.6g/日、血清CrおよびeGFRの平均値はそれぞれ1.0mg/dlおよび76.8ml/分/1.73m²であった。臨床データおよび病理組織所見から透析導入リスクの分類が可能であった277例では、低リスク群103例、中等リスク群96例、高リスク群51例、超高リスク群27例であった。各群の腎生検時臨床的背景を表1に示す。

表1. 各リスク群における臨床的背景の比較（277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	50:53	44:52	24:27	20:7	ns
年齢	30.1	35.9	47.0	46.7	<0.0001
血圧 (mmHg)	114/70	120/73	127/80	140/86	<0.0001
尿蛋白 (g/day)	0.23	1.43	1.84	3.16	<0.0001
eGFR (ml/min)	91.8	84.4	55.4	35.3	<0.0001
経過観察期間 (月)	23.6	25.9	26.1	26.4	

各リスク群別にみた治療内容の比較では、扁桃摘+ステロイドパルス療法およびパルスを含むステロイド単独療法は低リスク群（103例）で26%と17%、中等リスク群（96例）で31%と26%、高リスク群（51例）で27%と29%、超高リスク群（27例）で37%と30%に施行され、RA系阻害薬は低リスク群、中等リスク群ともに53%、高リスク群で57%、超高リスク群で63%に施行されて

図1. 透析導入リスク群別イベント(s-Cr1.5倍増加)発生率



いた。血清Crが基礎値の1.5倍に達した症例は低リスク群と中等リスク群には無く、高リスク群で2例(4.1%)、超高リスク群で8例(29.6%)であった。血清Crの1.5倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には4群間で有意差が認められた(図1、Log-rank test, $P < 0.0001$)。血清Crが基礎値の2倍に達した症例は低、中等、高リスク群には無く、超高リスク群で8例(18.5%)であった。

4. 考察

平均24~26ヶ月の追跡期間における血清Cr値の50%増加のイベント発生率は、高リスク群から超高リスク群へと有意に高くなっており、本予後分類の妥当性が示唆された。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明らかにできるものと思われる。

【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(RCT)】

1. 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。

2. 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。

3. 結果ならびに考察

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72症例(扁桃摘・ステロイドパルス療法群33例、ステロイドパルス療法単独群39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。12ヶ月の経過中の尿蛋白減少率は、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く（mixed effect model $p < 0.05$ ）、ロジスティック回帰分析では扁桃摘出術の併用が尿蛋白陰性化の唯一の予測因子であった。現在12ヶ月の観察期間終了後3年間の追跡調査を実施中であり、各群における再燃、再発の頻度を検討することより、扁桃摘出術による再燃防止効果の有無が明らかなるものと思われる。

【IgA腎症における扁桃摘出術/ステロイドパルス療法の有効性と腎病理所見との関連に関する研究】

1. 背景・目的

IgA腎症の多彩な腎病理所見のうち、いかなる腎病変が扁桃摘出術+ステロイドパルス療法に対する有効性の高さや低さと関連するかを検討し、本治療法の適応と限界を明らかにする。

2. 方法

先に行われた「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（RCT）」に登録された患者のうち、試験開始前1年以内に腎生検を受けた患者を対象に、腎病理所見を詳細に解析することにより、扁桃摘出術・ステロイドパルス併用群およびステロイドパルス単独群のそれぞれにおいて、寛解例と非寛解例の間で腎生検組織所見を比較する。これにより、各種腎病変の存在、またはその程度や拡がりなどから、扁桃摘出術とステロイドパルス療法の併用またはステロイドパルス単独療法のいずれの治療が適しているかを予測できるかについて検討を加える。

3. 結果ならびに考案

前記の扁桃摘出術パルス RCT の対象症例のうち、腎生検組織標本および治療後12ヶ月目の尿所見の評価が可能であった59例（扁桃摘出術パルス群26例、パルス単独群33例）を対象とした。ステロイドパルス単独群では、臨床的寛解（尿蛋白、尿潜血とも寛解）に至った症例の組織GradeはIまたはIIであり、Grade III以上は存在しなかった。一方、扁桃摘出術・ステロイドパルス併用群で寛解した症例の組織Gradeは、ステロイドパルス単独群で寛解に至らなかった症例と同等あるいはそれ以上であった。ステロイドパルス単独療法による寛解導入効果は組織Grade III以上では期待できず、重症例における扁桃摘出術+ステロイドパルス併用療法の効果の優位性が示唆された。

【IgA腎症の寛解・再燃に対する意識調査】

1. 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。

2. 方法

2011年、日本腎臓学会研修施設311施設を対象に行った「IgA腎症の寛解・再燃に対する意識調査」（以下「寛解アンケート」）の結果をもとに、「IgA腎症の寛解基準の提唱」を作成し、日本腎臓学会評議員よりパブリックコメントを収集した。その結果からIgA腎症の寛解基準を提唱した。

3. 結果ならびに考察

寛解アンケートでは、184施設（59.2%）から有効回答が得られた。血尿については潜血（-）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の寛解基準とするべきという回答が最も多かった。

蛋白尿の寛解に関する従来報告として、Reichら、およびHwangらはIgA腎症患者において尿蛋白が0.3g/日未満にコントロールされた場合長期腎予後が良好であったことを明らかにしている。また、本邦のネフローゼ症候群診療指針においては、尿蛋白0.3g/日未満が「完全寛解」の定義として定められているが、諸外国で行われている臨床試験における完全寛解の基準は試験によって異なり、尿蛋白0.2g/日以下としている試験と0.3g/日(アルブミン200mg/日)未満としている試験とがある。これらを考えると、本邦において「蛋白尿の陰性化基準」のコンセンサスは形成されていないものの、他疾患との整合性も考慮し、良好な腎予後を予想できる最小レベルの尿蛋白量という点でカットオフ値を0.3g/日未満と定義する。しかし、このカットオフ値については、今後予定している大規模コホート研究において検証する必要がある。

上記を踏まえ、下記のように寛解基準を提唱する。

血尿の寛解：尿潜血反応(-)～(±)もしくは尿沈渣赤血球：5/HPF未満^{註1}

蛋白尿の寛解：尿蛋白定性反応(-)～(±)もしくは0.3g/日(g/g・Cr)未満

以上の基準を満たした初回の日(寛解日)より6ヶ月以上にわたり2回以上(計3回以上)の検査で基準を満たし続けた場合を、それぞれ「血尿の寛解」、「蛋白尿の寛解」と定義し、血尿・蛋白尿共に寛解した場合を「臨床的寛解」と定義する。

尚、基準を満たした初回の日時を寛解日とする。

^{註1} 非糸球体血尿が疑われる場合及びthin basement membrane disease(菲薄基底膜病)の合併を認める場合は、その存在を考慮し判定を行う。

【IgA腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究】

1. 背景・目的

IgA腎症診療指針-第3版-では、約300例の後ろ向き研究結果に基づく新たな臨床ならびに病理スコアから、透析導入リスクを評価することが推奨されている。本邦ではIgA腎症患者に対しステロイドパルスを中心とした各種の免疫抑制療法や扁桃摘除術が行われているが、これらの治療法が各重症度におけるIgA腎症患者の長期的腎予後に与える影響は明らかではない。またこれらの免疫抑制療法や扁桃摘除術による重篤な副作用の実態も不明である。現在、約1000例のIgA腎症患者の前向き観察研究が進行中だが、その結果には比較的長期の観察期間が必要である。

一方、後向き研究においても、症例選択と解析法の工夫により、ある程度質の高いエビデンスが得られ、短期間で日常臨床に活用可能な有用な情報を得ることができる。そこで前向き研究と並行して、「IgA腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」が2012年1月より開始された。

2. 方法

本研究の対象は2002年より2004年までの3年間に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歳以上の全症例であり、主要エンドポイントは血清Crの1.5倍化と末期腎不全(透析導入・腎移植)、副次的エンドポイントは血清Crの2倍化、心血管系疾患による入院、末期腎不全(透析導入・腎移植)、死亡である。加えて腎生検時より半年毎の尿所見の推移(尿所見の寛解と再燃)、最終観察時の血清Cr、副作用発症率、各臨床的重症度における治療法の選択状況とその地域差など

が検討される。

3. 結果ならびに考察

全国49施設の協力の下、2012年12月7日現在で1103症例の登録がありデータの修正と解析が進行中であり、1月27日には中間解析結果を報告する。今後さらに登録症例数を増やし、詳細に解析を進めることに加え、本研究終了後には協力施設を中心に二次研究を公募する予定である。

本研究の成果により、IgA腎症治療に関するエビデンスの確立が期待されるが、後方視的研究で得られた知見は、現在進行中の前向き研究において検証される必要がある。

【腎生検によらない非侵襲的IgA腎症診断スコアリングシステムの構築に向けた研究】

1. 背景・目的

腎生検患者を対象とし、糖鎖異常IgA1、糖鎖異常IgA1免疫複合体、糖鎖異常IgA1特異的IgAを用いた、腎生検によらない新たなIgA腎症診断スコアリングシステムを開発する。

2. 方法

腎生検を施行された患者から血清1.5mlを採取し、患者の臨床情報とともに研究事務局へ送付する。到着後事務局において、糖鎖異常IgA1、IgA-IgG免疫複合体、糖鎖異常IgA1特異的IgA測定を行う。研究終了時に事務局より送付された腎生検結果報告シートに組織学的診断名を記載し、事務局へ送付する。上記の血中バイオマーカーを用いたスコアリングシステムを検証し、IgA腎症のより精度の高い非侵襲的診断法を開発する。

3. 結果ならびに考察

全国10施設が参加し、平成24年10月までに全施設において倫理委員会の承認が完了し、運営が開始されている。目標症例数は、500例であるが、研究開始約半年間（平成24年11月現在）で、272例の登録に留まっているため、終了予定を当初の平成24年12月末から6ヶ月間延長する予定である。

【最適な治療法選択のためのIgA腎症の活動性評価に向けた基礎研究】

1. 背景・目的

IgA腎症患者に対するステロイドパルス治療前後における糖鎖異常IgA1、IgA-IgG免疫複合体、糖鎖異常IgA1特異的IgAの測定を行い、治療による変化を臨床データと併せて検討し活動性評価指標としての有用性を検討する。

2. 方法

ステロイドパルス治療を施行された患者から治療前後の血清1.5mlを採取し、患者の臨床情報とともに研究事務局へ送付する。到着後事務局において、糖鎖異常IgA1、IgA-IgG免疫複合体、糖鎖異常IgA1特異的IgA測定を行う。上記の血中バイオマーカーおよび臨床的指標を用いたスコアリングシステムが疾患活動性指標として有用かどうかを検討する。

3. 結果ならびに考察

全国10施設が参加し、平成24年10月までに全施設において倫理委員会の承認が完了し、運営が開始されている。目標症例数は、250例であるが、研究開始約半年間（平成24年11月現在）で、61例の登録に留まっているため、終了予定を当初の平成24年12月末から6ヶ月間延長する予定である。

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
(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 藤田保健衛生大学医学部腎内科学 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
中島 衡 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
岩野 正之 福井大学医学部病態制御医学講座腎臓病態内科学領域 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の疫学二次調査)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ビンの臨床試験(MARPGN study)を実施している。③全国多施設アンケート調査の二次研究を実施している。

【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24年11月30日時点で登録症例199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月末に58例(投与群29例、非投与群29例)の登録が終了している。平成24年12月で全登録症例の追跡が終了する予定である。③本邦のRPGNの腎機能悪化スピード、RPGN症例での肺病変と予後との関連性を明らかにしている。

【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)の登録推進中である。登録250例の達成を目標としている。RemIT-JAV-RPGNとJRPGN-CSの追跡結果から、全国アンケート調査結果を元に作成した「RPGNの診療指針」の妥当性を前向きに検証するとともに、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予定であり、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。

JKDR/JRBRは本邦初の全国規模の腎生検レジストリーであり、JKDR/JRBRを用いたRPGN症例の解析は、本邦のRPGN症例の病理像を明らかとする貴重な検討である。

本邦での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。

【参考文献】

1. Yamagata K, et al. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: Clinical features and prognostic changes. Clin Exp Nephrol 16: 580-588, 2012
2. Yamagata K, et al. Clinical findings on ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. Clin Exp Nephrol 2012 in press
3. Sugiyama H, et al. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. Clin Exp Nephrol 2012 in press

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業

(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

【研究分担者】

分担責任者 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

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

【研究分担者】

研究協力者 横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科

今井 圓裕 中山寺いまいクリニック

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 齊 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 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

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臓内科

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 鳥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

【背景・目的】

難治性ネフローゼ症候群は腎障害の中でも最も治療が困難で、腎予後のみならず生命予後を脅かす重要な疾患群である。しかし、その原因や治療法は十分確立していない。また日本におけるネフローゼ症候群の実態も明らかになっていない。最近になって膜性腎症や巣状分節性糸球体硬化症に関して新たな知見が報告されているが、その結果が日本人にも適合するか否かは明らかでない。現在、こうした課題をひとつひとつ解決するための調査研究を進めている。

【方法】

1. 日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS)
2010年12月末までに400名の患者登録を終了した。2015年末まで診療実態や予後を前向きに追跡する計画である。
2. 長期治療依存型ネフローゼ症候群の疫学調査
長期依存型ネフローゼ症候群の実態を明らかにするためのアンケート調査を行なった。
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)
ガンマグロブリンの投与が膜性腎症を寛解させるか否かを検討する無作為前向き介入試験を行っている。
4. 膜性腎症におけるPLA2受容体抗体研究
膜性腎症の主たる抗原であることが欧米や中国から報告されている。日本人における陽性率を検討した。
5. 膜性腎症における遺伝子研究
膜性腎症患者からDNAを採取し、PLA2RおよびHLA遺伝子におけるSNPを解析する。
6. FSGSおよびその他疾患におけるsuPAR解析研究
ネフローゼ症候群およびその他の腎炎症例から血清および尿を採取し、suPARをELISAで測定した。

【結果】

1. 平成24年12月までのデータを集計し、各病理型の寛解率を報告する。また、尿蛋白が3.5g/日未満に減少するまでの期間を病型毎に解析し、免疫抑制治療抵抗性と判断される治療期間を推定した。
2. 長期依存型ネフローゼ症候群の実態調査に関して、アンケートの集計結果を報告する。
3. 現在全国規模でRCTへの登録が進められている。プロトコール(一部修正)と進捗状況を報告する。
4. 日本人では抗PLA2R抗体陽性率は約50%と諸外国と比較し低い結果となった。
5. 研究計画と進捗状況を報告する。
6. FSGSおよび他の腎炎症例における解析の途中経過を報告する。

【考察】

わが国のネフローゼ症候群の疫学調査や介入試験をさらに推進する必要がある。その結果を世界の状況と比較することでわが国の実態がさらに明らかになるものと期待される。また、さらなるリサーチクエスチョンを解決するために、今後は病型別に新規前向きコホートを立ち上げることも検討する。

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業

(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

【研究分担者】

堀江 重郎 帝京大学泌尿器科、順天堂大学泌尿器科

奴田原紀久雄 杏林大学泌尿器科

【背景・目的】

1. 常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査：巨大肝嚢胞を有する ADPKD 症例における QOL 低下の実態把握
2. ADPKD に対する動脈塞栓療法の臨床試験 (有効性と安全性の検証)：ADPKD における TAE のエビデンスに基づく治療方法の確立およびガイドラインへの収載を目的とする。
3. 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究)：PKD 症例の治療実態、腎機能・容積、合併症を前向きに検討する。
4. ADPKD に対するレニン阻害薬 (DRI) の効果の検討：ADPKD モデル動物に対する DRI の腎嚢胞抑制効果を検討する。また ADPKD に対する DRI の降圧効果、腎機能保護作用、腎容積に対する影響を検討する。

【方法】

1. FACT-Hep 及び FANLTC 調査票を用いた多施設共同前向き観察研究。肝嚢胞の肝全体に対する占拠率 25% 以上の群の QOL 低下を 25% 以下の群と 3 年間比較する。
2. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会にてシンポジウム「多発性嚢胞腎における腎動脈・肝動脈塞栓療法の有用性と今後の展望」を開催し問題点を確認した。
3. 多施設共同中央登録による前方向コホート研究であり 2.5 年の登録期間が 2012 年 6 月に終了した。
4. *Pkd1* コンディショナルノックアウトマウスに対して ARB、CCB、DRI を投与し、血圧、腎嚢胞、腎機能、肝嚢胞に対する効果を比較する。

【結果】

1. 対象群 40 例、コントロール群 16 例の登録が終了した。登録時 QOL 調査では FACT-Hep 32.4 ± 5.8 点 (0-72 点)、FANLTC 71.8 ± 12.5 点 (0-104 点) であった。
2. 腎・肝ともに TAE を行う施設および患者数は増加傾向にあるが、その対象、手技や方法、塞栓物質、合併症の管理などは統一されていない。
3. 271 例が登録された。男性 95 例、女性 176 例。年齢中央値 52 歳。合併症では肝嚢胞は 230 例 (91.3%)、脳動脈瘤 47 例 (19.1%) に認めた。降圧療法は 216 例 (80.6%) に対して行われ、RAA 系阻害薬は 205 例 (94.9%) に投与されていた。平均血圧は 126.1/77.4mmHg。検査所見では、平均クレアチニン値 1.70mg/dl、平均 eGFR 値 49.3ml/min/1.73m² であった。
4. 肝嚢胞に対しては降圧剤によって差を認めなかったが、腎嚢胞は DRI のみがコントロールと比べて有意に縮小し、腎機能も DRI のみが有意に改善した。

【考察】

1. 対象群では目標症例数40例の登録が終了した。肝嚢胞によるQOL低下について明らかにしていく。
2. 今後、新規塞栓物質も含めて、肝・腎それぞれのTAEに対して標準化が必要である。
3. 今回のコホート研究では、CKD stage IIIの症例が最も多かった。今後、これらの症例を追跡することで、PKD患者の治療実態、腎機能の推移、合併症の発症など病態を明らかにしていく。
4. モデル動物でDRIによる腎機能保護作用が示されたことから、ヒトADPKDに対する効果を検討していく。

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業

(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

【研究分担者・研究協力者】

分科会責任者 木村健二郎 聖マリアンナ医科大学大学 腎臓・高血圧内科
研究分担者 湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学 腎臓内科
西 慎一 神戸大学 腎臓内科
有村 義宏 杏林大学 腎臓・リウマチ・膠原病内科
堀江 重郎 順天堂大学 泌尿器科

【背景・目的】

現時点での各疾患における診療のエビデンスを明らかにし診療の質の均てん化をはかるために診療ガイドラインが各領域で作られている。本分科会では、IgA腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎、多発性嚢胞腎の4疾患の診療ガイドラインを作成することを目的に活動している。

【方法】

日本腎臓学会で改訂されつつある「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」と連動して各疾患の診療ガイドラインを作成する。そのため、「CKD診療ガイドライン」の改訂責任者である木村健二郎が診療ガイドライン分科会の責任者となっている。また、「CKD診療ガイドライン」の4疾患の章の責任者はガイドライン分科会の4疾患の責任者を同一とした。このように、「CKD診療ガイドライン」と分科会のガイドラインは完全に内容は齟齬のない形で作成する。

しかし、「CKD診療ガイドライン」は主として治療に重点を絞って作成するのに対して、分科会のガイドラインは幅広く疾患についてとりあげ、それぞれの疾患ごとに独立した冊子体として作成する。

【結果】

Mindsの推奨する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、同時に日本腎臓学会の「CKD診療ガイドライン」の改訂作業が進行中であるが、それと連動する形で、当該4疾患のガイドラインの作成が進行中である。

4疾患の共通の章立：

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
4. 治療・合併症対策：CQ形式

治療に関してはアルゴリズムも作成を試みている。9月23日の分科会の結果をうけて、12月16日に修正原稿をさらに検討した。平成25年度は、4疾患のガイドラインの査読とパブリックコメント募集へと進め、ガイドラインの完成を目指す。

【考察】

当初の予定より数ヶ月遅れてはいるが、日本腎臓学会の「CKD診療ガイドライン」の改訂作業と連動する形で、順調に診療ガイドライン作成が進行中である。

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
(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 腎・膠原病内科
研究協力者 後藤 眞 新潟大学医歯学系・遺伝子解析研究協力者
金子 佳賢 新潟大学医歯学系・検体収集研究協力者
塚口 裕康 関西医科大学・検体収集研究協力者
細道 一善 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門・遺伝子解析研究協力者
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。家族性IgA腎症の原因を明らかにするために、現在までに多数の家系を対象とした連鎖解析が行われてきたが、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疾患遺伝子の解明が進んでいる。家族性IgA腎症に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。Genome-Wide SNP Array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。次世代シーケンサHiSeq 2000(illumina)を用いて全エクソン領域の塩基配列を決定し、得られた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、全エクソソンの配列情報からフィルタリングを行い、IgA腎症患者にのみ共通して認められた8個のvariantを選別された。この中で家系内co-segregationが認められるvariantはPLUNCとEEA1に存在し、さらにEEA1 p.F161Yは連鎖解析でLODスコアが最も高い領域内に認められた。疾患遺伝子検索プログラム(VAAST)ではEEA1 p.F161Yのスコアは上位に位置し、周辺のゲノム配列はヒトを含めた多くの種で保存されており、p.F161YはEEA1蛋白質の機能を変化させることが推測された。

【考察】

家族性IgA腎症の連鎖解析から候補遺伝子座(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。家族性IgA腎症のエクソーム解析により、効果サイズの大きいvariantが検出され、IgA腎症の疾患パスイエイが解明されることが期待される。

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業

(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を用いた形質転換・間質線維化を抑制する薬剤スクリーニング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、疾患とエピゲノムの関係を検討し、病態の新しい側面を創出する。

【結果】

シナプス小胞分子であるSV2Bおよび、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とともに、SV2Bのノックダウンによりポドサイトの細胞形態に異常をきたすことを確認し、SV2B KOマウスを作成した。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はIL-10を高頻度に分泌する免疫抑制性マクロファージを誘導することが確認できた。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、H4K20アセチル化は生後しばらくしてから発現が増強し、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、本来アセチル化は遺伝子発現が亢進している遺伝子の転写開始部位に認められることが多いのに対し、H4K20アセチル化は遺伝子発現が抑制されている遺伝子の転写開始部位に多く認められるなど、他のヒストン修飾とは異なった遺伝子制御を行っていることが示唆された。

【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24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業

(腎疾患対策研究事業)

「糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究」

全体研究

【研究課題名】 糖尿病性腎症レジストリーの運用と解析

【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 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
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
羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学
佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター
北村 博司 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
木村健二郎 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科
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 腎臓内科学
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分野研究協力者
古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部

【背景・目的】

透析医学会の報告によると、2011年の新規透析導入患者の原疾患は、糖尿病性腎症が44.2%、腎硬化症が11.7%を占めており、糖尿病性腎症例ならびに高血圧、高齢化を背景とした腎硬化症例が増加している。糖尿病性腎症および腎硬化症の克服にむけて、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の運用を継続・拡充することにより、病態解明、予後改善や有効な治療法開発につながることを目的とした。

【方法】

2009年より開始された「糖尿病性腎症例を対象とした予後、合併症、治療に関する観察研究（Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDN-CS)）」の運用を引き継ぎ、日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーと密接に連携して、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、尿検体の収集ならびに腎生検例が含まれることを特色としている。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、予後を検討した。

【結果】

本研究を通じて、尿検体収集を伴う本レジストリー（JDN-CS）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・拡充された。本レジストリーには、2012年12月末までに16施設から574例が登録された。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。

本レジストリーは定期的な経過観察を行う計画となっており、2012年10月末までに190例の経時データが登録された。6ヶ月後ならびに1年後の時点では、観察開始時と比較して、尿アルブミン（尿蛋白）や腎機能の変化を認めなかった。イベント発生数は、透析導入が12例、心血管疾患発症が2例、死亡が0例であった。今後も経時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て、推進するものとする。

さらに、腎生検施行例を含む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 も進行している。

【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・拡充された。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り組みを通じて、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。今後も経時データの集積を継続し、日本腎臓学会や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、既知および新規バイオマーカー候補の validation も順調に進行している。