

201231049A

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

（H23-難治-一般-033）

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松尾 清一

平成 25（2013）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 .....	18
3. 難治性ネフローゼ症候群分科会 .....	23
4. 多発性嚢胞腎分科会 .....	40
5. 疫学・疾患登録分科会 .....	57
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」 .....	64
7. 診療ガイドライン作成分科会 .....	80
8. 生体試料活用分科会 .....	82
9. 病因・病態解明分科会 .....	85
III. 班員名簿 .....	93
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	97
V. 資料 .....	185

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

## 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（難治性疾患等克服研究事業（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	東京大学大学院医学系研究科・腎臓内科学分野・教授
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・腎臓内科学・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	筑波大学医学医療系・腎・血管病理学・教授
安藤 昌彦	名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター・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・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の総額は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）と糖尿病性腎症が重要である。対象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。我々はこれまでに、ウェブを活用した腎疾患登録システムを日本腎臓学会との連携で立ち上げ、前向き観察研究（二次研究）を進めてきた。

本研究の目的は、対象4疾患について、①これまでの研究で確立したウェブ疾患登録のシステムの強化と精緻化、②Mindsの作成手順に則った形での診療ガイドラインの公表と臨床現場への還元、③二次研究の（中間）解析結果公表、④病因・病態の解明に関する研究成果の臨床応用、⑤遺伝子試料の収集と有効利用の促進、を行うとともに、⑥研究成果を、社会・患者と双方向的に共有するための啓発活動（ホームページの充実など）を行い、⑦過去3年間の研究から得られた研究成果をもとに国際的なベンチマーキングを通じて、リサーチクエスションの立案と政策提言を行うことである。以上の目的を達成するために効率的な研究組織を構築して運営し、その成果を政策提言や双方向的な情報発信を通して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と言える。

現在までに、腎臓病総合レジストリー（J-KDR）の登録患者数は20,000例を超えている。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。日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）は416例が登録され、世界的に見ても大規模なコホートとなっている。IgA腎症の後ろ向きコホートでは1103例の登録を完了し解析結果を公表した。さらに、IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、特発性膜性腎症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、日本腎臓学会のCKDガイドライン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順調に進んでいる。

## 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、特に重点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）は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2011）。

しかし、当該4疾患は、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。重点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は我が国における喫緊の課題である。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、本研究成果をもとに国際的ベンチマーキングを行い、さらなる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（H Yokoyama, Clin. Exp. Nephrol. 2012、H Yokoyama, Clin. Exp. Nephrol. 2012、H Sugiyama, Clin. Exp. Nephrol. 2011）。これにより、当該4疾患に関して多施設共同前向き観察研究が可能になった。

平成24年度は多くの二次研究が開始あるいは継続され、現在のところ概ね順調に進行している。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。

特に本年度は、IgA腎症の前向きコホート研究における血清Cr値の50%増加のイベント発生率の解析から本研究班の提唱するIgA腎症予後分類の妥当性が示唆されたこと、IgA腎症の後ろ向き研究では扁桃腺摘出術とステロイドパルス療法併用の有効性が示唆されたこと、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わが国では特に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。

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が独創的である。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。

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。さらに、現在日本腎臓学会が作成中の「CKD診療ガイドライン」の作成委員会とも協力しながら進めており、日本腎臓学会との間に全面的な相互協力関係が成立していることも本研究班の特色である。重点4疾患の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、国際的ベンチマーキングが可能となり、進行性腎障害の克服に向けた政策提言も可能となる。

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ことにも特徴がある。特に、IgA腎症における血清糖鎖異常IgAおよびその関連免疫複合体の測定の意義を解明するための研究や膜性腎症における抗PLA2受容体抗体定量のためのELISAシステム構築研究は世界をリードする研究である。

加えて本研究班では社会に貢献する活動を行っている。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、一般向けにイラスト入りのQ and Aを作成しホームページに掲載した。

### （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にした。これらのチェックは、組織図で記載し、「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>

#### ①IgA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で、10年以上の前向き研究で解析、新たな予後分類を図る。

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。

#### 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Cr 1.5mg/dl以下の患者を対象としA群（扁桃摘出術・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

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する。

#### ④IgA腎症の寛解・再燃に関する意識調査

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ため、312施設へのアンケートをもとに、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。

#### ⑤IgA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

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歳以上を対象とした、後ろ向き研究。現在1103

例の登録がある。主要エンドポイントは血清Crの1.5倍化と末期腎不全、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、死亡とし順次解析をする。

#### ⑥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

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。

#### ⑦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

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、治療による変化を検証する。

### <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）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を実施している。

#### ③抗GBM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92例）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）が完了している。今回は平成24年12月までにデータ収集が完了した症例（57施設における396名の一次性ネフローゼ症候群）について調査し、各病型における治療法の実態と予後を解析する。

②我が国における特発性膜性腎症患者における抗ホスホリパーゼA2受容体（PLA2R）自己抗体の保有率と膜性腎症モデルマウスの構築

膜性腎症の原因として国際的に注目される抗PLA2受容体抗体が特発性膜性腎症のバイオマーカーとして使用できる環境を創るとともに、膜性腎症の病態を解明することを目的に、日本の特発性膜性腎症での陽性率の決定と、ヒトPLA2Rトランスジェニックマウスによる膜性腎症モデルマウスの構築を行った。

#### ③膜性腎症関連遺伝子の探索

膜性腎症患者および健常人の検体を採取し、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)

特発性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。

### <多発性嚢胞腎分科会>

#### ① 肝嚢胞に関する QOL 調査

巨大肝嚢胞を有する 44 例を対象に、QOL 低下の実態を把握することを目的に調査した。

#### ② ADPKD に対する動脈塞栓療法の臨床試験

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に、マイクロコイル、エタノール、液状塞栓物質、血管塞栓ビーズを用いた治療を検討した。

#### 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 における基礎研究

ADPKD に対するレニン阻害薬 (DRI) の効果の検討及び、脳動脈瘤合併 ADPKD 症例の血管内皮で特異的に発現する分子の検索を行った。

### <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 2012 年 12 月までに登録された 20,050 例より 14,760 例を抽出した。この内高齢者 (65 歳以上) と非高齢成人 (65 歳未満) を比較検討し、病因分類、臨床的な傾向を比較した。また、超高齢者 (80 歳以上) に対しても、同様の比較検討を行った。

#### ②全国疫学アンケートと DPC データベースを利用した患者数調査

日本腎臓学会指定研修施設の教育責任者の属する 516 診療科、それ以外に腎臓専門医が在籍する 82 診療科、小児腎臓病学会評議員が在籍する 44 診療科、日本泌尿器科学会の教育基幹施設に所属する 794 診療科の合計 1747 診療科を対象にアンケート調査を行い、進行性腎障害、長期治療依存 NS の実態把握を行った。

### <診療ガイドライン作成分科会>

日本腎臓学会で改訂作業が進行中の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」と連動して、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。

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

### <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>

進行性腎障害に関して、基礎的な面から、疾患の進行の分子メカニズムを解明することにより、将来の治療の礎とすることを目的とする。ここでは、①腎疾患時のポドサイトにおける発現分子の解析、②腎間質における EMT の関与、③多発性嚢胞腎原因遺伝子の、疾患進展における関与、④低血清培養脂肪組織由来幹細胞の、RPGN に対する治療効果、⑤腎疾患におけるヒストンのアセチル化の関与について検討をした。

## 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 25 年 1 月 22 日現在で、登録症例は 795 例であり、平均 24~26 ヶ月の追跡期間における中間結果では、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る。

#### ②扁桃摘とステロイドパルス併用療法の無作為比較試験

12 ヶ月の経過中の尿蛋白減少率は、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。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。

#### ③IgA 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

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

における扁摘＋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。

#### ④ IgA 腎症の寛解・再燃に関する意識調査

血尿の寛解：尿潜血反応 (-)～(±) もしくは尿沈渣赤血球：5/HPF 未満、蛋白尿の寛解：尿蛋白定性反応 (-)～(±) もしくは 0.3 g/日 (g/g・Cr) 未満とし、基準を満たした初回の日より、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」と定義することを提唱した。

#### ⑤ 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

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、データ修正が完了した20施設931例について中間解析を行った。Cox解析で、扁摘パルス治療が腎予後を改善することを示唆する結果が得られた。

#### ⑥ 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

全国12施設が参加し、運営が開始されている。平成25年1月23日現在で、350例の登録が得られている。

#### ⑦ 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

全国12施設が参加し、運営が開始されている。平成25年1月23日現在で、113例の登録が得られている。

### <急速進行性糸球体腎炎分科会>

#### ① 前向き観察研究

RemIT-JAV-RPGNは平成25年2月28日時点で登録症例225例である。JRPNG-CS(登録33例)は5年間の経過観察を継続している。JKDR/JRBRでJKDR/JRBRで登録された患者の中でRPGNを呈するのは登録症例の6.5%であった。

#### ② MPO-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)

58例(投与群29例、非投与群29例)の登録が完了している。現在解析中である。

#### ③ 抗 GBM 抗体型 RPGN の疫学調査

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。

### <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

412例のネフローゼ症候群患者が登録され、中央値28ヶ月の追跡が行われた。この結果、微小変化型ネフローゼ症候群は2か月以内に完全寛解に至る症例が多いが、再発率も高いことが確認された。膜性腎症は治療に反応するのに時間がかか

り、6ヶ月では47%しか寛解しなかったが、1年後においても70%しか寛解しなかった。FSGSは海外においては難治性であるといわれるが、わが国では1年で69%が完全寛解に至り、治療反応性は比較的良好であった。

#### ② 我が国における特発性膜性腎症患者における抗ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) 自己抗体の保有率と膜性腎症モデルマウスの構築

本研究は、アジア地域で100名超の規模で特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 自己抗体保有率を調査した初めての研究である。本研究の結果、日本人特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 自己抗体保有率は、腎糸球体ライセートを抗原として測定した場合は49%で、HEK293細胞で調製したリコンビナント PLA2R を抗原として測定した場合は44%であった(n=102)。日本人における抗 PLA2R 抗体陽性率は世界的に見て低い傾向を示すことが明らかとなった。

またヒト PLA2R をポドサイト特異的に発現するトランスジェニックマウスの作成に成功し、特発性膜性腎症の病態形成機序の解明に向けた基盤ツールが整備された。

#### ③ 膜性腎症関連遺伝子の探索

倫理委員会の承認を得て疾患登録が始まっている。現在、特発性膜性腎症患者の検体は50症例分が採取保存されている。

#### 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)

12施設で倫理委員会の承認を得て研究が開始された。現時点で、4症例が登録されている。

#### 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

倫理委員会の承認を得て検体採取と測定を開始した。巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)30例と他疾患およびコントロールとの比較では、可溶性ウロキナーゼ受容体がFSGSで高値を示す傾向が見られた。

### <多発性嚢胞腎分科会>

#### ① 肝嚢胞に関する QOL 調査

対象群44例、コントロール群20例の登録が終了した。登録時の集計では肝嚢胞の占拠率が高いとQOLが低いことが明らかになった。

#### ② ADPKD に対する動脈塞栓療法の臨床試験

マイクロコイル、エタノール、液状塞栓物質使用によるTAEで、嚢胞の縮小効果が認められた。

#### 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)

271例が登録された。家族歴、合併症、降圧療法、採血結果が解析された。

#### ④ ADPKD における基礎研究

腎嚢胞はDR1のみがコントロールと比べて有意に縮小し、腎機能もDR1のみが有意に改善した。



## <疫学・疾患登録分科会>

### ①高齢者腎臓病の調査研究

全体の登録例において65歳以上の高齢者は、2,802例(27.4%)であり、臨床診断分類では、ネフローゼ症候群(36%)、急速進行性腎炎症候群(15%)の比率が非高齢成人より高かった。高齢者ネフローゼ症候群では、IgA腎症を含む一次性が61.9%(膜性腎症36.5%、微小変化型13.4%)であり、次いで糖尿病性腎症(9.9%)、アミロイド腎(7.6%)と難治性疾患の比率が高かった。

80歳以上の超高齢者は、409例であり、内277例(67.7%)に腎生検が実施されていた。その臨床診断は、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。

### ②全国疫学アンケートとDPCデータベースを利用した患者数調査

回答診療科はアンケート送付診療科1747診療科より431科(回収率24.7%)であった。

疾患新規受療者、年間腎生検施行数、各疾患(RPGN、難治性NS、PKD)の病因・病型別新規受療者数、過去5年間のIgAN、RPGNの推計患者数の推移のデータが得られた。

2011年度の日腎研修施設における対象疾患受療患者数はIgAN約4700-5300例、RPGN約1800-2100例、難治性NS約800-900例(一次性NS約4100-4600例)、PKD約1300-1500例と推計された。抗GBM抗体型RPGNは30例の新規受療例が把握された。腎生検は17000-19000例と推計された。2007-2011年度の新規受療患者推計数の経年変化では、IgANの減少傾向ならびにRPGNの増加傾向が示唆された。

DPCデータベースを利用した患者数調査においては、退院患者数のカバー率などからの入院患者数推定は可能であるが、病名抽出条件の設定は難しいことがわかった。入院日数、血液浄化療法、併発症などの情報から難治例や重症例などの診療実態把握が可能と考えられた。

## <診療ガイドライン作成>

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。

## <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。エ

クソーム解析では、全エク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12個のvariantが選別された。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。機能予測プログラムでもEEA1 p.F161Yは最も影響力が強いvariantであった。

## <病因・病態解明分科会>

①蛋白尿発症時にポドサイトにおいて発現が低下する分子群を検討したところ、シナプス小胞分子(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ことを確認した。

②UUOモデルにおいて、間質へ移動するLRCを定量することにより、EMTの定量化モデルを開発することが可能となった。

③ARPKDの原因遺伝子フィブロシチンは、Smurf1、Smurf2と結合し、それぞれRhoA、Rap1Bを制御していること、これによりF-actinを介した細胞骨格、E-cadherinを介した細胞接着に関与していることを明らかとした。

④抗GBM型腎炎モデルに低血清培養脂肪組織由来幹細胞を経静脈的投与し、腎機能および尿蛋白量や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た。

⑤ヒストン修飾H4K20のアセチル化は、糖尿病性腎症や片腎摘モデルにおいても尿細管細胞で亢進することが認められた。

## 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。これまでの解析では、本研究班が提唱しているIgA腎症の重症度分類の妥当性を支持する結果が得られている。「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、扁桃・ステロイドパルス併用がステロイドパルス単独に比較し12か月時点でより蛋白尿を陰性化することが示された。本年度はIgA腎症の後方視的検討が行われ、全国の腎臓内科専門医の協力を得て短期間に1103例の症例が登録された。これまでの解析では、扁桃・ステロイドパルス併用の有用性を示唆する結果が得られている。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。「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) の症例登録は平成 25 年 2 月 28 日現在 225 例であり、順調に進行している。本研究成果は 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ものと思われる。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は、次回診療ガイドライン改定の基礎資料となるものと期待される。

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>

JNSGS は MCNS では世界最大、膜性腎症ではわが国最大のコホートである。2012 年末時点でのデータ解析では、疾患ごとの治療実態と 2 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 の予後がわが国においては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 自己抗体保有率は約 50%と海外の先行調査結果に比べて低い傾向にあることが明らかとなった。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概ね順調に進行している。大量ガンマグロブリン療法の有効性を確認する試験 (HIGHNESS) 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。

#### <多発性嚢胞腎分科会>

ADPKD 患者では、栄養状態などの障害をきたしやすいことが知られていたが、今回特に肝嚢胞の占拠率が高いと QOL が低下しがちであることが明らかとなった。また、治療法としての TAE の適応、手法に関しては統一されたものがない状況であるが、本研究結果は、今後 ADPKD の治療法の標準化を進める上で、有益なデータとなるものと期待される。

#### <疫学・疾患登録分科会>

高齢者あるいは超高齢者における重点 4 疾患の実態が明らかになった。今後も、(超)高齢者における重点疾患の実態を把握する事により、(超)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。

アンケート調査の結果から経年推移を検討したところ、IgAN は減少傾向、RPGN は増加傾向であった。

全国の DPC 対象病院の約 4 割をカバーする DPC データベースを利用した患者数調査は有効な手法である。腎臓病の難治例や重症例などの診療実態把握は可能と考えられるが、病名の抽出は困難である。また、病理組織学的診断の情報が高率に欠落しており、病型別の患者実数の推定は今後の課題である。

#### <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。平成 25 年度前半には原案を公表しパブリックコメントを募集する予定である。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>

複数の疾患感受性遺伝子の関与が示唆される、家族性 IgA 腎症の発症に関わる候補遺伝子が明らかとなった。今後、IgA 腎症の疾患感受性遺伝子として同定されることが期待される。

#### <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考えられた。

#### 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、J-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。得られた知見をもとに今後国際ベンチマーキングを行うことで、さらなる課題が抽出されるものとする。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. 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, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol*. 2012 in press
2. Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Saito T, Kiyohara Y, Nishi S, Iida H, Morozumi K, Fukatsu A, Sasaki T, Tsuruya K, Kohda Y, Higuchi M, Kiyomoto H, Goto S, Hattori M, Hataya H, Kagami S, Yoshikawa N, Fukasawa Y, Ueda Y, Kitamura H, Shimizu A, Oka K, Nakagawa N, Ito T, Uchida S, Furuichi K, Nakaya I, Umemura S, Hiromura K, Yoshimura M, Hirawa N, Shigematsu T, Fukagawa M, Hiramatsu M, Terada Y, Uemura O, Kawata T, Matsunaga A, Kuroki A, Mori Y, Mitsuiki K, Yoshida H. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol*. 16(6):903–20. 2013
3. Iimuro S, Imai E, Watanabe T, Nitta K, Akizawa T, Matsuo S, Makino H, Ohashi Y, Hishida A; for the Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study Group. Clinical Correlates of Ambulatory BP Monitoring among Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 in press
4. Nitta K, Iimuro S, Imai E, Matsuo S, Makino H, Akizawa T, Watanabe T, Ohashi Y, Hishida A. Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2013 in press
5. Yamagata K, Usui J, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Koyama A, Makino H, Matsuo S. Clinical findings on ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. *Clin Exp Nephrol* 2012 in press
6. Takahashi H, Ishii H, Aoyama T, Kamoi D, Kasuga H, Ito Y, Yasuda K, Tanaka M, Yoshikawa D, Maruyama S, Matsuo S, Murohara T, Yuzawa Y. Association of Cardiac Valvular Calcifications and C-Reactive Protein With Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients: A Japanese Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 61(2):254–61. 2013
7. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Performance of GFR equations in Japanese subjects. *Clin Exp Nephrol*. In press.
8. Imai E, Yasuda Y, Matsuo S. A Decade After the KDOQI CKD Guidelines: A Perspective From Japan. *Am J Kidney Dis*. 60(5):729–30. 2012
9. Katsuno T, Ozaki T, Saka Y, Furuhashi K, Kim H, Yasuda K, Yamamoto T, Sato W, Tsuboi N, Mizuno M, Ito Y, Imai E, Matsuo S, Maruyama S. Low serum cultured adipose tissue-derived stromal cells ameliorate acute kidney injury in rats. *Cell Transplant*. 22(2):287–97. 2013
10. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S; Collaborators Developing the Japanese Equation for Estimated GFR. GFR Estimation Using Standardized Serum Cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis*. 61(2):197–203. 2013
11. Takahashi R, Ito Y, Takahashi H, Ishii H, Kasuga H, Mizuno M, Suzuki Y, Yuzawa Y, Maruyama S, Murohara T, Imai E, Matsuo S. Combined values of serum albumin, C-reactive protein and body mass index at dialysis initiation accurately predicts long-term mortality. *Am J Nephrol*. 2012;36(2):136–43.
12. Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuchi R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y, Study Group SI. A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol*. In press.
13. Tatematsu M, Yasuda Y, Morita Y, Sakamoto I, Kurata K, Naruse T, Yamamoto R, Tsuboi N, Sato W, Imai E, Matsuo S, Maruyama S. Complete remission within 2 years predicts a good prognosis after methylprednisolone pulse therapy in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. In press.
14. 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;16(4):580-8.
15. Horio M, Yasuda Y, Kaimori J, Ichimaru N, Isaka Y, Takahara S, Nishi S, Uchida K, Takeda A, Hattori R, Kitada H, Tsuruya K, Imai E, Takahashi K, Watanabe T, Matsuo S. Performance of the Japanese GFR equation in potential kidney donors. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(3):415-20.
  16. Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1821-5.
  17. Yamamoto J, Sato W, Kosugi T, Yamamoto T, Kimura T, Taniguchi S, Kojima H, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Yuzawa Y, Niki I. Distribution of hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S)-producing enzymes and the roles of the H<sub>2</sub>S donor sodium hydrosulfide in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 17(1):32-40. 2013
  18. Okumura N, Hayashi M, Imai E, Ishii H, Yoshikawa D, Yasuda Y, Goto M, Matsuo S, Oiso Y, Murohara T. Effects of carperitide on contrast-induced acute kidney injury with a minimum volume of contrast in chronic kidney disease patients. *Nephron Extra*. 2(1):303-10. 2012
  19. Infantile immunoglobulin A nephropathy showing features of membranoproliferative glomerulonephritis. *Infantile immunoglobulin A nephropathy showing features of membranoproliferative glomerulonephritis*. *Tohoku J Exp Med*. 2012;228(3):253-8.
  20. Kawamura T, Usui J, Kaseda K, Takada K, Ebihara I, Ishizu T, Iitsuka T, Sakai K, Takemura K, Kobayashi M, Koyama A, Kanemoto K, Sumazaki R, Uesugi N, Noguchi M, Nagata M, Suka M, Yamagata K. Primary membranoproliferative glomerulonephritis on the decline: decreased rate from the 1970s to the 2000s in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2012 in press
  21. Higashihara E, Horie S, Muto S, Mochizuki T, Nishio S, Nutahara K. Renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2012; 16: 622-8.
  22. Kaimori JY, Ichimaru N, Isaka Y, Hashimoto F, Fu X, Hashimura Y, Kaito H, Iijima K, Kyo M, Namba T, Obi Y, Hatanaka M, Matsui I, Takabatake Y, Okumi M, Yazawa K, Nonomura N, Rakugi H, Takahara S *Clin Exp Nephrol*. Case Reports 2012 Dec 09.
  23. Kimura T, Takabatake T, Takahashi A, Isaka Y. Chloroquine in Cancer Therapy: A Double-Edged Sword of Autophagy. *Cancer Res*. 73: 3-7, 2013
  24. Muso E, Endo T, Itabashi M, Kakita H, Iwasaki Y, Tateishi Y, Komiya T, Ihara T, Yumura W, Sugiyama T, Joh K, Suzuki K. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. *Clin Exp Nephrol*. In press
2. 学会発表
1. 厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究：松尾 清一. 第 55 回日本腎臓学会学術総会（横浜）、2012 年 6 月 3 日
  2. 膜性腎症の抗原 PLA2R の測定方法の開発：秋山真一. 第 55 回日本腎臓学会学術総会（横浜）、2012 年 6 月 1 日
  3. JNSCS の結果から見える一次性ネフローゼ症候群の疫学：山本陵平, 今井圓裕, 横山仁, 松尾清一. 第 55 回日本腎臓学会学術総会（横浜）、2012 年 6 月 1 日
  4. 抗 PLA2R 自己抗体測定用 E L I S A の開発：秋山真一、丸山彰一、松尾清一、今井圓裕. 第 55 回日本腎臓学会学術総会（横浜）、2012 年 6 月 1 日
  5. 我が国における IgA 腎症の寛解・再燃に対する意識調査～厚労省腎障害研究班 IgA 腎症分科会：松崎慶一、鈴木祐介、鈴木仁、坂本なほ子、柳川宏之、堀越哲、川村哲也、松尾清一、冨野康日己. 第 55 回日本腎臓学会学術総会（横浜）、2012 年 6 月 3 日
  6. Pozzi 治療後 2 年以内に尿異常が消失すれば腎障害進行抑制が期待できる：立松美穂、坂本いずみ、榊原雅子、草深裕光、安田宜成、丸山彰一、倉田圭、成瀬友彦、松尾清一. 第 55 回日本腎臓学会学術総会（横浜）、2012 年 6 月 3 日
  7. 多施設 PD 合同レジストリーにおける残存腎機能に関連する因子の検討：杉山齊、森永裕士、伊藤恭彦、鶴屋和彦、吉田寿子、丸山弘

- 樹、後藤眞、中山昌明、中本秀友、槇野博史、松尾清一。第 57 回日本透析医学会学術集会（札幌）、2012 年 6 月 22 日
8. ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎の透析導入後にヘパリン起因性血小板減少症(HIT)を合併した 2 例：坪井直毅、坂まりえ、増田智広、加納康子、佐藤和一、丸山彰一、伊藤恭彦、今井圓裕、松尾清一。第 57 回日本透析医学会学術集会（札幌）、2012 年 6 月 22 日
  9. M Harigai, H Sakae, H Dobashi, K Sada, K Yamagata, J Usui, H Sugiyama, Y Okada, Y Arimura, S Matsuo, H Makino. Observational Cohort Study of Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitis and Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RemIT-JAV-RPGN). The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012 (AP-VAS) Tokyo 2012. 03. 28-31
  10. K Matsuzaki, Y Suzuki, T Kawamura, H Suzuki, N Sakamoto, H Yanagawa, S Horikoshi, S Matsuo, Y Tomino. Nation-Wide Consciousness Investigation on the Clinical Remission of IgA Nephropathy in Japan. 45rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology. San Diego, USA. 2012. 10. 30-11. 4.
  11. S Akiyama, T Ozaki, S Maruyama, H Yokoyama, Gerard J. Lambeau, David J. Salant, S Matsuo, E Imai. Prevalence of Autoantibody against PLA2R1 in Patients with Membranous Nephropathy in Japan. 45rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology. San Diego, USA. 2012. 10. 30-11. 4.
  12. Hi Sugiyama, Y Ito, K Tsuruya, H Yoshida, H Maruyama, S Goto, M Nakayama, H Nakamoto, H Morinaga, S Matsuo, H Makino. Prospective Multicenter Cohort Study of the Effect of Residual Renal Function on Clinical Parameters in Patients with Peritoneal Dialysis: PDR-CS. 45rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology. San Diego, USA. 2012. 10. 30-11. 4.
  13. M Tagawa, T Hamano, N Fujii, E Imai, T Akizawa, K Nitta, T Watanabe, S Matsuo, H Makino, S Iimuro, Y Ohashi, A Hishida. Practice Patterns of Treatment of Hyperuricemia and Predictors of Serum Uric Acid Level in Japanese Patients with Chronic Kidney Disease. 45rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology. San Diego, USA. 2012. 10. 30-11. 4.
  14. M Horio, E Imai, Y Yasuda, T Watanabe, S Matsuo. GFR Estimating Equations Based on Standardized Serum Cystatin C. 45rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology. San Diego, USA. 2012. 10. 30-11. 4.
- 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. 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 難治性疾患等克服研究事業（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（難治性疾患等克服研究事業（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

伊藤 孝史 島根大学医学部腎臓内科 診療教授  
内田 俊也 帝京大学医学部内科 教授  
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  
片瀨 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 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 明史 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 腎症前向きコホート研究 (J-IGACS)」は、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）の妥当性の検証とさらにブラッシュアップを目的としている。平成 25 年 1 月 22 日現在、参加施設は 50 施設、登録症例数は 795 例である。透析導入リスクの分類が可能であった 277 例のうち、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,  $P < 0.0001$ )。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。

「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。経過中の尿蛋白減少率は、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く (mixed effect model,  $p < 0.05$ )、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。今後はこの成績を論文化し、世界に向けて発信したい。今年度は、本 RCT に登録された患者の腎病理所見を詳細に解析し、各治療群において治療反応例と非反応例の間で腎生検組織所見を比較した。その結果、ステロイドパルス単独群では、臨床的寛解に至った症例に Grade III 以上は存在しなかったが、扁摘・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、重症例における扁摘＋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」では、全国アンケート調査の結果をもとに作成した「IgA 腎症の寛解基準の提唱」に対して日本腎臓学会評議員よりパブリックコメントを収集し、修正を加えて下記の寛解基準を提唱した。

血尿の寛解：尿潜血反応 (-)～(±) もしくは尿沈渣赤血球：5/HPF 未満<sup>注1</sup>

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

臨床的寛解：血尿・蛋白尿共に寛解した場合

これら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。

「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」は、扁摘・ステロイドパルス併用療法、ステロイドパルス単独療法、各種免疫抑制療法などが IgA 腎症患者の長期的腎予後に与える影響と、これら各種治療法に伴う重篤な副作用の実態の解明を目的に本年度から開始された。全国 49 施設の協力のもと、2012 年 12 月 7 日現在で 1,103 症例の登録がありデータの修正と解析が進行中である。

「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」と「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」は、糖鎖異常 IgA1、糖鎖異常 IgA1 免疫複合体、糖鎖異常 IgA1 特異的 IgA 等の複合的バイオマーカーによって、腎生検によらない IgA 腎症の診断が可能か、またそれが IgA 腎症の疾患活動性の指標として有用かを検証するための新規研究である。1 月 23 日現在、全国 12 施設の参加のもと、それぞれ 250 例および 113 症例の登録があり、解析が進行中である。

## 【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。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、扁摘) 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。

(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. 結果

平成 25 年 1 月 22 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 795 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 680 例 (85.5%) および 416 例 (52.3%) である。表 1 に臨床データが解析可能であった 795 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 90 例 (11.3%) であった。腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値は 0.56 g/日、血清 Cr および eGFR の平均値はそれぞれ 1.0 mg/dl および 76 ml/分/1.73 m<sup>2</sup> であった。

臨床データおよび病理組織所見から透析導入

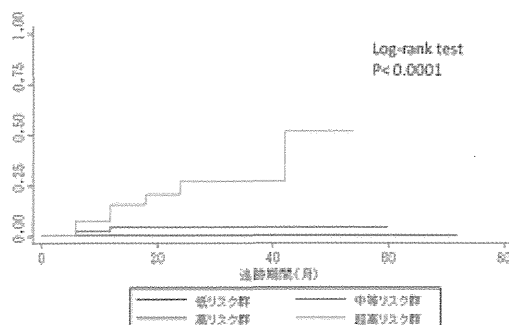


リスクの分類が可能であった 277 例では、低リスク群 103 例、中等リスク群 96 例、高リスク群 51 例、超高リスク群 27 例であった。表 1 に 4 群の臨床的背景の比較を示す。

表 1. 各リスク群における臨床的背景の比較 (277 例)  
 リスク群別にみた治療内容の比較では、扁桃摘出術+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。

	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	

図 1. 透析導入リスク群別イベント (s-Cr1.5倍増加) 発生率



#### D. 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。

#### E. 研究発表

(論文発表)

1. Kawamura T, Joh K, Okonogi H, et al. A histological classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. J Nephrol 2012 Jun 7. DOI: 10.5301/jn.5000151. [Epub ahead of print]
2. Infantile immunoglobulin A nephropathy showing features of membranoproliferative glomerulonephritis. Infantile immunoglobulin A nephropathy showing features of membranoproliferative glomerulonephritis. Tohoku J Exp Med. 2012;228(3):253-8.
- 3.

(学会発表)

なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

### 【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) 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 1.0-3.5 g/日かつ血清 Cr 1.5mg/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・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 /day 3 日間の点滴静注 (1クール) を行い、その 2 ヶ月後と 4 ヶ月後にさらに 2クール施行。点滴静注の以外の期間は経口プレドニゾン 0.5mg/kg BW を隔日投与し半年間の治療を行った。B 群では扁桃は行わず、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得る。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. 結果および考案

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 72 症例 (扁桃摘出術・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になるものと思われる。

## D. 研究発表

(学会発表)

1. 川村哲也. IgA 腎症における扁桃摘出術・ステロイドパルス療法—適応と今後の課題. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会 よくわかるシリーズ 6. 新潟 2012 年 10 月.

## E. 知的財産権の出願・登録状況 とくになし

【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】

### A. 研究目的

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。

### B. 研究方法

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。

## C. 結果および考案

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。

## D. 研究発表

(学会発表)

1. 国際 IgA 腎症シンポジウム (2013 年国際腎臓学会サテライトシンポジウム) にて発表予定

【IgA 腎症の寛解に関する意識調査】

### A. 研究目的

IgA 腎症分科会において扁桃摘出術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桃摘出術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。

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

### B. 研究方法

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) 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。

## C. 結果および考案

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の報告として、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<sup>注1</sup>

**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。なお、基準を満たした初回の日時を寛解日とする。

<sup>注1</sup> 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。

## D. 研究発表

(学会発表)

1. 松崎慶一、鈴木祐介、鈴木仁、ほか。我が国におけるIgA腎症の寛解・再燃に対する意識調査～厚労省腎障害研究班IgA腎症分科会。第55回日本腎臓学会学術総会。横浜。2012年6月。

## E. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

## 【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】

### A. 研究目的

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。

### B. 研究方法

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。

### C. 結果および考案

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、データ修正が完了した20施設931例について中間解析を行った。対象患者の平均年齢は39.8±15.8歳、男性が474例(50.9%)、高血圧合併例は243例(27.1%)、eGFRは76.1±28.7mL/min/1.73m<sup>2</sup>、尿蛋白は試験紙で2+以上が541例(58.9%)、尿潜血は試験紙で2+以上が716例(77.5%)であった。治療法の選択では、扁桃摘出術+mPSLパルス治療(以下、扁桃摘パルス)が161例(17.3%)、扁桃摘出術の無いmPSLパルス(以下、パルス)が121例(13.0%)、経口ステロイドが174例(18.7%)、保存治療が475例(51%)であった。4群の患者背景では、扁桃摘パルス群は年齢が若く、高血圧合併が多く、eGFRが高い、パルス群は男性が多く、腎機能が低下しており、尿蛋白が多い、保存治療群は年齢が高く、

男性が多く、尿蛋白や血尿は軽度の症例が有意に多く、不均一性が認められた。腎アウトカムは血清Crの1.5倍化が103例(11.1%)、血清Crの2倍化が69例(7.4%)、末期腎不全が42例(4.5%)に認められた。

Cox 比例ハザード解析において、腎複合アウトカムに対し、eGFR ステージ進行、尿蛋白高度、尿潜血高度、扁摘パルス治療を基準にした際のステロイドパルス治療が有意に予後悪化に関連していた。以上の結果は過去の報告に良く合致しており、扁摘パルス治療は腎予後を改善できる可能性が示唆される。今後さらに症例の背景をそろえた propensity 解析等により、詳細な検討は必要である。

死亡例は7例に認めたが、全例において IgA 腎症に対する治療との関連は認めなかった。治療に伴う副作用は感染症が15例、ステロイド精神病が8例、無腐性大腿骨頭壊死が1例、消化性潰瘍が8例、ステロイド糖尿病が8例、骨粗鬆症3例を含めたその他が16例に認められたが、扁摘パルス群は9例(5.6%)とパルス群の15例(12.4%)、経口ステロイド群の26例(14.9%)に比して少なかった。扁摘に伴う副作用の報告は認めなかった。以上の結果より、扁摘パルス治療など IgA 腎症に対する免疫抑制治療に伴う深刻な副作用は少ないことが示された。

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。

#### D. 研究発表

(学会発表)

なし

#### E. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

### 【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】

#### A. 研究目的

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。

#### B. 研究方法

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。

#### C. 結果および考案

全国 12 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、平成 25 年 1 月 23 日現在で、350 例の登録に留まっているため、終了予定を当初の平成 25 年 6 月まで延長する予定である。

#### D. 研究発表

(学会発表)

なし

#### E. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

### 【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】

#### A. 研究目的

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。

#### B. 研究方法

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。

#### C. 結果および考案

全国 12 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、平成 25 年 1 月 23 日現在で、113 例の登録に留まっているため、終了予定を当初の平成 25 年 9 月末まで延長する予定である。

#### D. 研究発表

(学会発表)

なし