

E. 知的財産権の出願・登録状況  
とくになし

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

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内科学 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  
中島衡 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科 教授  
藤元昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 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 国際医療福祉大学予防医学センター 教授  
伊藤孝史 島根大学腎臓内科 診療教授  
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、加瀬田幸司、臼井俊明、岩瀬芙未子、  
甲斐平康、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯 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：槇野博史、佐田憲映、森永裕士

研究要旨

厚生労働省「進行性腎障害研究班」急速進行性腎炎分科会では、急速進行性糸球体腎炎（以下 RPGN）の実態把握、診療指針作成を目的として、平成 8 年度より RPGN 症例の全国多施設アンケート調査を実施してきた。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、肺病変別予後）等、解決に取り組んでいる。

## A. 研究目的

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。また、平成 22 年度には血管炎に関する厚生労働省 3 研究班合同で「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」を発表した。これらの診療指針作成を通し RPGN の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、肺病変別予後）等の複数の研究課題を計画立案および実施している。

## B. 研究方法

①RPGN の診療指針のエビデンスレベルの向上を目的とし、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）（図 1）、

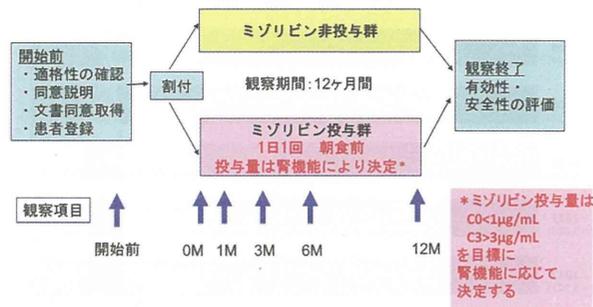


RemIT-JAV-RPGN運営委員会		
役職	氏名	所属
委員長	榎野博史	岡山大学
副委員長	松尾清一	名古屋大学
委員（50音順）	白井大	筑波大学
	岡田保典	慶應大学
	杉山 斉	岡山大学
	土橋浩章	香川大学
	針谷正洋	東京医科歯科大学
	本間 栄	東邦大学
	山縣邦弘	筑波大学
事務局	佐田憲映	岡山大学

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。

②RPGN 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（MRPGN study）（図 2）を実施している。③RPGN 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）、全国アンケート調査二次研究肺病変別の予後解析を実施している。

図2 MRPGN研究の概略



### （倫理面への配慮）

尚、本全国アンケート調査に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針」に則り、筑波大学医の倫理委員会にて承認を受けた（平成 15 年 9 月 29 日付通知番号 6 号）。「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）」に関しては、岡山大学疫学研究倫理審査委員会にて承認を受けた（平成 23 年 3 月 23 日付）。「急速進行性糸球体腎炎レジストリーの作成、発症率および予後に関する観察研究（前向きコホートスタディー：JRPGN-CS）」に関しては、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認を受けた（平成 21 年 8 月 28 日付）。JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理所見の解析に関しては、日本腎臓学会腎病理標準化委員会・腎臓病総合レジストリー小委員会の承認を受けた（平成 23 年 6 月 16 日付）。ミゾリビン前向き研究に当たっては、各研究協力施設において臨床研究に関する倫理委員会の承認を受けた。

## C. 研究結果

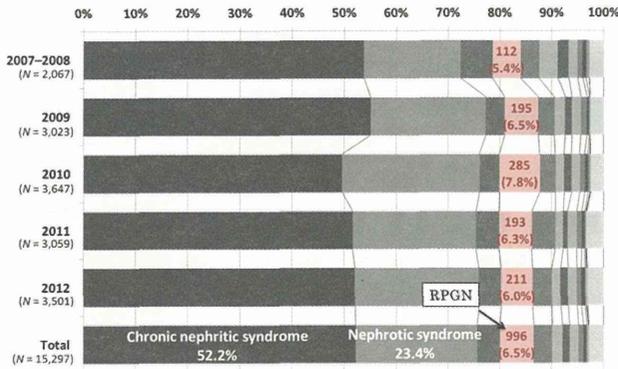
①RemIT-JAV-RPGN は平成 23 年度開始時より症例登録を開始し、平成 24 年 11 月 30 日時点で登録症例 199 例である（表 1）。

表1 RemIT-JAV-RPGN進捗（平成24年11月30日現在）

合計	199
顕微鏡的多発血管炎	150
多発血管炎性肉芽腫症（Wegener肉芽腫症）	34
好酸球性肉芽腫性多発血管炎（Churg-Strauss症候群）	13
分類不能型	2

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（図 3）。

図3 J-RBR/J-KDRにおける臨床診断に占めるRPGNの割合



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。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 はすでに登録が完了している。登録症例数は 58 例 (投与群 29 例、非投与群 29 例) であり、平成 24 年 12 月末で全例の経過観察期間が終了しており、現在結果解析中である (図 4)。

図4 MARPGN 登録症例



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。また、全国アンケート調査二次研究として抗 GBM 抗体型 RPGN14 1 例の肺病変別の予後を解析した (表 2, 図 5)。

図5 抗GBM抗体型RPGN各肺病変と生命予後

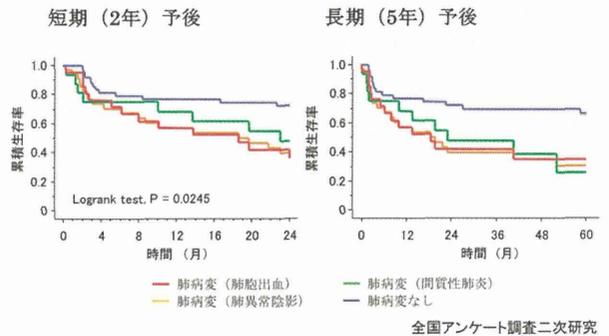


表2 抗GBM抗体型RPGN141例の肺病変別臨床所見

肺病変	肺出血 (n=29)	間質性肺炎 (n=22)	肺異常陰影 (n=44)	なし (n=78)
発熱 (有/計)	17/27 (63%)	18/21 (86%)	31/42 (74%)	44/76 (58%)
上気道病変 (有/計)	9/28 (32%)	15/22 (68%)	19/43 (44%)	24/75 (32%)
血痰 (有/計)	10/28 (36%)	7/21 (33%)	12/43 (28%)	2/74 (3%)
呼吸困難 (有/計)	6/28 (21%)	6/22 (27%)	10/44 (23%)	2/74 (3%)
関節炎 (有/計)	4/27 (15%)	5/21 (24%)	5/42 (12%)	3/72 (4%)
CRP (mg/dL)	11.07 ± 10.33	8.86 ± 8.83	8.39 ± 7.46	8.15 ± 7.55
高Gib血症 (有/計)	6/16 (38%)	13/16 (81%)	17/29 (59%)	23/44 (52%)
高IgG血症 (有/計)	3/15 (20%)	10/14 (71%)	16/29 (55%)	20/24 (44%)
血清IgG値 (mg/dL)	1467 ± 542	1975 ± 799	1887 ± 753	1569 ± 505
MPO- (陽/計)	12/12 (100%)	17/17 (100%)	21/22 (95%)	16/24 (67%)
ANCA (EU)	75.6 ± 181.9	284.9 ± 325.0	102.2 ± 204.4	99.7 ± 231.8
PR3-ANCA (陽/計)	4/5 (80%)	4/4 (100%)	4/6 (67%)	3/14 (21%)
(EU)	5.4 ± 5.3	16.4 ± 33.2	17.5 ± 63.3	18.3 ± 88.6
A-GBM (EU)	157.6 ± 160.0	121.9 ± 172.6	247.2 ± 697.5	99.9 ± 203.3

全国アンケート調査二次研究

D. 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。厚生労働省難治性疾患克服研究事業の関連 2 班間での共同の前向きコホート研究であり、生命予後に大きく左右する腎障害中心の RPGN 側と、全身性血管炎の症候が中心となる難治性血管炎側が共同でコホート研究を実施することにより、ANCA 関連血管炎の実像を着実に捉える症例の集積が可能となると考えられる。さらに初期治療法、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。厚労省の関連する複数班で協同して実施することにより、診断指針、診療指針の整合性が着実に図られ、他の研究の規範となる研究となることが期待出来る。

さらに日本腎臓学会と協同運用され先行する JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例の臨床病理所見結果から J-RBR 臨床診断に RPGN の占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次いで 6.5% (996 例) の頻度を占め、RPGN の 49.0% を MPO-ANCA 陽性腎炎、4.4% を抗 GBM 抗体型腎炎、2.5% を PR3-ANCA 陽性腎炎が占める (3 疾患で 55.9%) ことが示された。疾患別では、抗 GBM 抗体型腎炎の 83.3%、MPO-ANCA 陽性腎炎の 72.4%、PR3-ANCA 陽性腎炎の 43.6% が RPGN を呈し、3 疾患は半月体形成性壊死性 GN の割合が高く (約 90%)、抗 GBM 抗体型腎炎、MPO-ANCA 陽性腎炎は腎機能低下例が多い。MPO-ANCA 陽性腎炎では高齢者の割合が多く (65 歳以上 68.8%)、抗 GBM 抗体型腎炎は腎機能高度低下例の割合が高い (88.6%) ことなどが明

らかとなった。これらの結果は、次回診療指針改定の基礎資料となることが期待される。

またわが国における 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。現在最終解析を実施中であり、来年度中に論文化が図られる予定である。

全国アンケート調査による二次研究での抗 GBM 抗体型 RPGN の肺病変別の予後解析では治療開始早期の生命予後には間質性肺炎の関与は低く、肺胞出血 (HR = 2.46) と肺異常陰影 (HR = 2.34) が有意であり、一方、長期生命予後に関しては、どの肺病変とも不良であることが明らかとなった。

## E. 結論

平成 22 年度に発表した「RPGN の診療指針第二版」と血管炎に関する 3 班合同で「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」の 2 つの診療指針の作成に基づき複数の課題を抽出し、他分科会や他研究班と共同で RPGN の予後改善のための方策を見出すべく研究に取り組んでいる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文論文

1. 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 16: 580-588, 2012
2. 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
3. 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

4. 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

#### 和文論文

1. 臼井丈一, 山縣邦弘. 急速進行性腎炎症候群. 知っておきたい内科症候群. 内科増大 2012; 109(6): 1399-1401
2. 臼井丈一, 山縣邦弘. 半月体形成性糸球体腎炎. 腎疾患治療マニュアル 2012-13. 腎と透析増刊号. 2012; 72: 258-261

## 2. 学会発表

1. 篠崎有希, 黒澤洋, 高田健治, 高橋真理子, 小原真美, 加瀬田幸司, 富樫周, 臼井丈一, 山縣邦弘. チャンス尿異常にて発見された若年発症の ANCA 関連腎炎の一例. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会. 新潟. 平成 24 年 10 月 13 日
2. 坂井健太郎, 飯塚正, 臼井丈一, 小林正貴, 山縣邦弘. 治療経過中に肺胞出血を発症した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会. 新潟. 平成 24 年 10 月 13 日
3. 林 啓悟, 内田治仁, 益田加奈, 細谷武史, 小川愛由, 氏家はる代, 喜多村真治, 前島洋平, 杉山 齊, 槇野博史. MPO-ANCA 陽性半月体形成性腎炎を合併した膜性腎症の一例. 第 107 回日本内科学会中国地方会. 広島. 平成 24 年 11 月 24 日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 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

難治性ネフローゼ症候群分科会

責任研究分担者

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

研究分担者

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

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 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科  
秋澤忠男 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門  
和田健彦 東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科  
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  
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  
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 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門  
井ノ上 逸朗 国立遺伝学研究所・人類遺伝研究部門  
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

齊藤喬雄  
笹富佳江  
秋山真一

福岡大学医学部総合医学研究センター  
福岡大学医学部 腎臓・膠原病内科  
名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科

## 研究要旨

難治性ネフローゼ症候群は、腎疾患の中でも最も治療が困難な疾患であり、末期腎不全に至る症例は少なくない。本研究では、疫学調査、原因解明、新規バイオマーカー開発、治療法の開発に関する検討を行った。

従来、本邦におけるネフローゼ症候群の疫学情報（寛解率、再発率、腎機能低下、発症原因、治療法の有効性）の検討は十分でなかった。厚生労働省平成 22 年度進行性腎障害に関する調査研究で改定されたネフローゼ症候群の治療効果判定基準に基づいて、日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）を行った。JNSCS には 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。JNSCS は、現時点で世界最大の微小変化型ネフローゼ症候群コホートである。日本の膜性腎症のコホートとしても過去最大のコホートである。途中解析の結果、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ることが判明した。

ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) はネフローゼ症候群の約 40%を占める膜性腎症の原因抗原として注目されている。日本人特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 自己抗体保有率を調べたところ、50%弱と世界的に見て低い傾向を示すことが明らかとなった。糸球体ライセートを抗原とした場合とリコンビナント PLA2R を抗原とした場合の測定結果が若干異なったことから、一部の患者において 21-663 アミノ酸残基以外の領域にエピトープが存在すること、あるいは PLA2R 断片と同じ分子量の他の未知抗原が存在することが示唆された。また、糸球体上皮特異的ヒト PLA2R トランスジェニックマウスの作成に成功した。このマウスは、特発性膜性腎症の病態形成機序に対する hPLA2R-抗 hPLA2R 自己抗体の役割を明らかにするための有力なツールとして期待される

日本人における PLA2 受容体および HLA の SNP と膜性腎症の関連を調べ、本邦における疾患関連 SNP を明らかにする研究を行っている。本年度は予備解析に必要な症例数（特発性膜性腎症患者 50 例）の検体保存を完了した。

特発性膜性腎症に対する治療は十分確立できていない。特発性膜性腎症に対す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) を開始した。本年度はプロトコールの一部修正を行い、症例登録を進めている。

巣状分節性糸球体硬化症における血清可溶性ウロキナーゼ受容体の新規バイオマーカーとしての意義に関する研究を開始した。巣状分節性糸球体硬化症患者血清における suPAR 濃度は健常対照群に比べて有意に高く、また他の一次性ネフローゼ・腎炎症候群の原疾患と比較しても高値となる傾向がみられた。現在、さらなる検討が進められている。

難治性ネフローゼ症候群分科会では、ネフローゼ症候群の寛解率、再発率、腎機能低下、治療法の有効性を検討するための疫学調査、さらには原因解明、診断および治療法開発のための研究として、1. 日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) 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 抗体測定法の確立と日本人の膜性腎症における抗 PLA2R 抗体陽性率の検討、3. 膜性腎症関連遺伝子の探索、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) 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を行った。

研究ごとにまとめて記載する。

### 1. 日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) A. 研究目的

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

ネフローゼ症候群のうち「ステロイドや免疫抑制薬を6カ月使用しても蛋白尿が1g/day以下に減少しない場合」に難治性ネフローゼ症候群と定義され、ネフローゼ症候群のうち、難治性ネフローゼを呈するものは全体の10%と報告されている。この難治性ネフローゼ症候群のうち、40%が膜性腎症であり、20%が巣状糸球体硬化症である。この調査は昭和60年から平成5年に発症した原発性ネフローゼ症候群（膜性腎症1008例、巣状糸球体硬化症278例）に対してアンケート調査を行い、平成13年まで可能な限り追跡調査を行い、腎予後を調べたものである。当時使用できなかった免疫抑制薬で治療が可能となった現在では、実態と異なっている可能性もあり、新たな調査が必要である。

膜性腎症で難治性ネフローゼ症候群の場合、予後が悪いことは厚労省の進行性腎障害調査研究班で明らかとなっている。この調査では、膜性腎症の12%は腎機能が低下し、10%は腎死に至ることがわかった。換言すれば、ステロイドや免疫抑制剤による治療を行っても効果がない場合には腎機能は持続的に低下していき、20年で90%が末期腎不全に至る予後の悪い疾患である。蛋白尿を減少させることができる治療法が待望されている。

今回15年ぶりに日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを使用し、日本腎臓学会の協力を得て全国でネフローゼ症候群症例を前向きに調査することにより、その実態を把握し、現在の治療の有効性を確認することを目的とする。

## B. 研究方法

日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリー/腎生検レジストリーを使用した中央登録による特発性ネフローゼ症候群患者の前向きコホート研究としてJNSCSを行った。

### 1) 対象

本試験参加施設で試験開始後に新たに診断された、以下の診断基準を満たす原発性ネフローゼ症候群を対象とした。

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

ただし、尿蛋白が正確に測定できない場合や、3.5g/day未満でも主治医がネフローゼ症候群であると判断する場合は登録する。

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

### 2) 除外基準

1) 二次性ネフローゼ症候群（糖尿病性腎症、SLEなどの膠原病によるネフローゼ、アミロイドーシ

ス、骨髄腫、血液疾患による腎障害、肝炎ウイルスによる腎障害、ANCA関連腎炎、HIV関連腎炎）。

2) インフォームドコンセントを得られない患者

### 3) イベントの定義

(1) 治療効果判定基準

ステロイド、ステロイド・パルス療法での完全寛解到達率、不完全寛解到達率（1型、2型）

寛解・無効については以下のように定義する。

完全寛解 尿蛋白の消失

不完全寛解1型 尿蛋白1g/day未満 血清アルブミン3.0g/dl以上

不完全寛解II型 尿蛋白1g/day以上

3.5g/day未満

無効 尿蛋白3.5g/day以上 血清アルブミン値3.0g/dl未満

再発 完全寛解に至った後、尿蛋白が1g/dayを超えて連続して出現した場合

(2) ステロイド+免疫抑制薬療法での完全寛解到達率、不完全寛解到達率（不完全寛解1型、2型）

(3) 腎機能低下のエンドポイント（血清クレアチニン値の2倍化、透析導入、腎移植）

(4) 死亡

### 4) アウトカム

(1) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別の1年、5年腎生存率、生存率

(2) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別治療反応性（完全寛解、不完全寛解、無効）

(3) 原発性ネフローゼ症候群患者の合併症

(4) ステロイド、免疫抑制薬療法による副作用

### 5) 目標症例数

300例

日本において発症する原発性ネフローゼ症例の可能な限り多数の登録を目指す。

### 6) 登録期間

2009年1月1日より、2010年12月31日、追跡期間：最終登録後5年、2015年12月31日、総研究期間：7年

### 7) 統計解析

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

8) 登録時、治療開始時、その後継続的に収集するデータ項目

(1) 患者年齢、(2) 性別 [項目選択]、(3) 病理分類 [項目選択]、(4) 推定罹病期間、(5) 初診日、(6) 身長、(7) 体重、(8) 浮腫の有無、(9) 血圧、(10) 血清総蛋白、(11) 血清アルブミン値、(12) 尿蛋白量、(13) 血尿、(14) 血清クレアチニン値、(15) BUN、(16) ヘモグロビン値、(17) 血清総コレステロール値、(18) LDL コレステロール値、(19) HDL コレステロール、(20) 中性脂肪 (21) HbA1c の 21 項目である。記載は 2 週間前後のアロワンスを認める。

### (倫理面への配慮)

本研究は「観察研究」に当たるが、腎生検標本を使用する症例が多いため、その実施においては各施設の施設長の承認が必要であり、そのためには、倫理委員会又は IRB (Internal Review Board, 機関審査委員会) による承認を必要とする。本研究は日本腎臓学会の倫理委員会で承認された。本研究は、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、腎生検標本を使用するため、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による、腎臓病総合レジストリーへの参加の確認 (インフォームドコンセント) と本研究への参加の確認 (インフォームドコンセント) が必要である。腎臓学会の倫理委員会で JKDR と JNSCS の一括同意を得ることが承認されれば、同意に関しては一括同意も可能である。

腎臓学会ホームページ上でも、(1) 研究が実施されていること、(2) 研究への参加施設を公開する。また、患者には腎臓学会および各施設のホームページ上で、(1) 本研究が実施されていることと、(2) 本研究への参加施設が公開されている。

### 個人情報取り扱いについて

登録時に連結可能な患者識別番号を、各施設で決定して付与し、腎臓病総合レジストリー (JKDR) に記入する。この患者識別番号は当該施設においてのみ連結可能であり、各施設で責任を持って管理すること。

今回 JNSCS データセンターに収集される情報には、第三者が直接、患者を同定できるものは含まれておらず、匿名化される。

## C. 研究結果

### 1) 登録時のベースラインデータ

57 施設より 396 名の一次性ネフローゼ症候群が登録された。地域別の登録症例数は、北海道・東北地方 50 例 (13%)、関東地方 64 例 (16%)、中部地方 133 例 (34%)、近畿地方 85 例 (21%)、中国・四国地方 25 例 (6%)、九州地方 40 例 (10%) であり、中部地方を中心に日本全国の施設から登録された。

微小変化型ネフローゼ症候群 (165 例 (41.6%)) と膜性腎症 (158 例 (39.9%)) の頻度が高く、次に頻度が高かったのが巣状分節性糸球体硬化症 (38 例 (9.6%)) であり、上記三疾患が全体の 90% 以上を占めた (表 1)。また、巣状分節性糸球体硬化症の組織亜型は、NOS 亜型 18 例、tip 亜型 16 例、perihilar 亜型 2 例、collapsing 亜型 1 例、cellular 亜型 1 例であり、NOS 亜型と tip 亜型がほとんどを占めた。欧米諸国と比較して、tip 亜型の割合が非常に高い事が JNSCS の特徴である。

全疾患のうち、副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬が投与された症例が 359 例 (90.7%) であった。諸外国と比較して、免疫抑制療法との投与率が非常に高い事も JNSCS の特徴である。

表 1 JNSCS 登録患者の病理型別分類

原疾患	全体 人 (%)	ステロイド・免疫抑制薬	
		有 人 (%)	無 人 (%)
微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS)	165 (41.6)	162 (98.2)	3 (1.8)
膜性腎症 (MN)	158 (39.9)	136 (86.1)	22 (13.9)
巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)	38 (9.6)	35 (92.1)	3 (7.9)
IgA 腎症	15 (3.8)	12 (80.0)	3 (20.0)
膜性増殖性糸球体腎炎 (I 型、III 型)	9 (2.3)	7 (77.8)	2 (22.2)
メサングウム増殖性糸球体腎炎 (非 IgA 腎症)	7 (1.8)	4 (57.1)	3 (42.9)
半月体形成性糸球体腎炎	2 (0.5)	1 (50.0)	1 (50.0)
管内増殖性糸球体腎炎	2 (0.5)	2 (100.0)	0 (0.0)
合計	396 (100.0)	359 (90.7)	37 (9.3)

中央値 (25% - 75%)

図 1 免疫抑制療法開始時 (あるいは腎生検時) の年齢、eGFR、血清アルブミン、尿蛋白

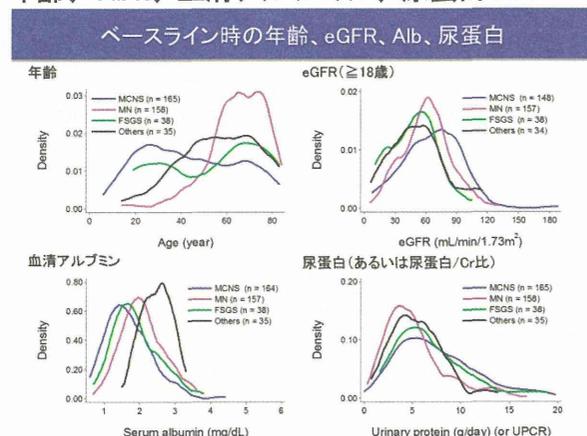


表 2a 免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の所見

ベースライン時の所見					
ベースライン所見	MCNS 165人	MN 158人	FSGS 39人	その他 35人	欠損値 (人%)
ステロイド・免疫抑制薬の開始時 (人%)	162 (98.2)	136 (86.1)	35 (92.1)	26 (74.3)	
腎生検時 (人%)	3 (1.8)	22 (13.9)	3 (7.9)	9 (25.7)	
年齢 (歳)	42 (26-61)	66 (59-75)	62 (29-73)	58 (45-71)	0 (0.0)
男性 (人%)	95 (57.6)	85 (53.8)	25 (65.8)	20 (57.1)	0 (0.0)
女性 (人%)	153 (92.7)	132 (85.2)	36 (94.7)	25 (71.4)	3 (8.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.9±4.3	23.6±3.6	23.4±3.8	23.0±3.5	12 (3.0)
収縮期血圧 (mmHg)	120±16	128±19	134±17	135±15	8 (2.0)
拡張期血圧 (mmHg)	73±11	75±13	80±13	78±11	8 (2.0)
Cr (mg/dL)	0.87 (0.88-1.20)	0.86 (0.70-1.14)	1.17 (0.93-1.74)	1.06 (0.79-1.65)	0 (0.0)
BUN (mg/dL)	15 (11-26)	15 (12-18)	23 (16-31)	15 (11-23)	0 (0.0)
TP (g/dL)	4.4±0.7	4.9±0.8	4.5±0.8	5.3±0.7	4 (1.0)
Alb (g/dL)	1.7±0.6	2.1±0.6	1.9±0.7	2.5±0.4	2 (0.5)
総コレステロール (mg/dL)	405±121	307±100	355±124	287±78	55 (13.9)
LDLコレステロール (mg/dL)	271±103	191±86	256±111	187±64	119 (30.0)
HDLコレステロール (mg/dL)	75±27	63±23	61±20	58±25	132 (33.2)
中性脂肪 (mg/dL)	194 (145-277)	186 (128-263)	224 (152-304)	147 (114-238)	83 (20.9)
HbA1c (%)	5.5±1.3	5.4±0.5	5.5±1.0	5.3±0.5	155 (39.0)
Hb (g/dL)	14.2±2.0	12.5±2.0	13.1±2.1	11.7±2.4	14 (3.5)

平均±SD、中央値 (25%-75%)

表 2b 免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の所見

ベースライン時の所見					
ベースライン所見	MCNS 165人	MN 158人	FSGS 39人	その他 35人	欠損値 (人%)
ステロイド・免疫抑制薬の開始時 (人%)	162 (98.2)	136 (86.1)	35 (92.1)	26 (74.3)	
腎生検時 (人%)	3 (1.8)	22 (13.9)	3 (7.9)	9 (25.7)	
尿潜血定性 - (%)	44 (27.7)	24 (15.3)	5 (13.2)	4 (11.4)	7 (1.8)
± (%)	30 (18.9)	14 (8.9)	4 (10.5)	4 (11.4)	
1+ (%)	26 (16.4)	43 (27.4)	9 (23.7)	3 (8.6)	
2+ (%)	41 (25.8)	51 (32.5)	14 (36.8)	8 (17.1)	
3+ (%)	16 (10.1)	25 (15.9)	6 (15.8)	18 (51.4)	
4+ (%)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
尿蛋白定性 - (%)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.5)
± (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
1+ (%)	3 (1.9)	9 (5.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	
2+ (%)	5 (3.1)	19 (12.1)	2 (5.3)	4 (11.4)	
3+ (%)	71 (44.4)	83 (52.9)	16 (42.1)	20 (57.1)	
4+ (%)	79 (49.4)	46 (29.3)	20 (52.6)	10 (28.6)	
1日尿蛋白 (g/日)	6.3 (4.2-10.0)	4.6 (3.0-6.4)	6.0 (4.2-8.8)	5.1 (3.1-8.9)	89 (22.4)
尿蛋白/Cr比	7.5 (5.1-11.0)	5.1 (3.4-9.6)	6.8 (4.3-10.6)	5.8 (5.0-8.3)	59 (13.9)
1日尿蛋白 (or 尿蛋白/Or比)	7.1 (4.5-10.3)	4.6 (3.1-6.4)	6.0 (4.2-8.8)	5.1 (3.5-7.6)	0 (0.0)

平均±SD、中央値 (25%-75%)

表 3 免疫抑制療法開始後1ヶ月以内の副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬

ベースライン後1ヶ月以内のステロイド・免疫抑制薬					
ベースライン所見	MCNS 165人	MN 158人	FSGS 39人	その他 35人	欠損値 (人%)
ステロイド・免疫抑制薬の開始時 (人%)	162 (98.2)	136 (86.1)	35 (92.1)	26 (74.3)	
腎生検時 (人%)	3 (1.8)	22 (13.9)	3 (7.9)	9 (25.7)	
経口プレドニゾン (人%)	162 (98.2)	136 (86.1)	35 (92.1)	26 (74.3)	2 (0.5)
静注メチルプレドニゾン (人%)	47 (28.5)	25 (15.9)	10 (26.3)	13 (37.1)	2 (0.5)
経口シクロホスファミド (人%)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (0.5)
静注シクロホスファミド (人%)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (0.5)
シクロスポリン (人%)	24 (14.5)	61 (38.9)	15 (39.5)	6 (17.1)	2 (0.5)
ミゾリピン (人%)	3 (1.8)	10 (6.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (0.5)
タクロリムス (人%)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
セルセプト (人%)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
リツキサン (人%)	3 (1.8)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.5)

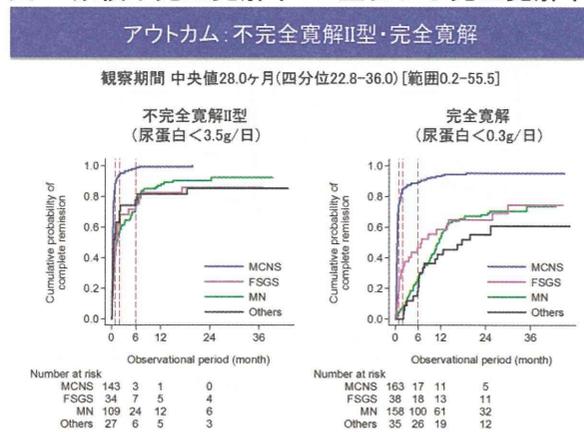
免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢は、膜性腎症で高く（中央値 66 歳）、微小変化型ネフローゼ症候群で低い（中央値 42 歳）傾向が認め、巣状分節性糸球体硬化症は二峰性を示した（図 1）。血圧はほとんどが正常範囲にあり、腎機能も正常範囲のものが多かった（表 2a-b）。しかしながら、FSGS においては、腎機能が中央値で Cr1.17mg/dL とやや低下していた。尿蛋白は、微小変化型ネフローゼ症候群 5.8g/day、膜性腎症 4.6g/day、巣状分節性糸球体硬化症 7.7g/day と膜性腎症で少ない傾向にあった。

初期治療として免疫抑制療法開始後1ヶ月以内に投与された薬剤は、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、その他の疾患において、経口プレドニゾンが 98%、86%、92%、74%であった。疾患を問わず、静注メチルプレドニゾンは約 20%で投与されていた。その一方で、シクロスポリンは疾患別の投与率が大きく異なり、微小変化型ネフローゼ症候群で低く（15%）、膜性腎症および巣状分節性糸球体硬化症（39%、40%）で高かった。

## 2) 尿蛋白の寛解率について

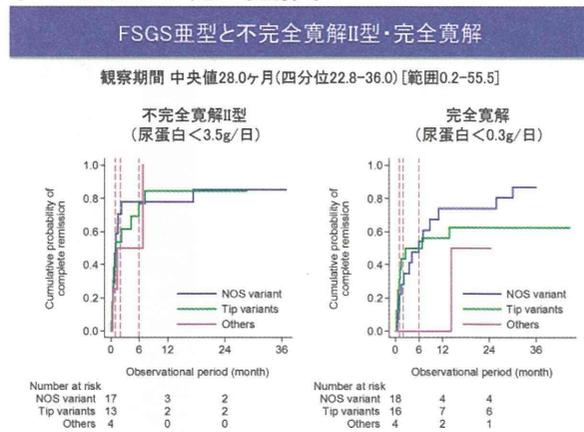
今回解析したのは観察期間中央値 28 ヶ月（範囲 0.2-55.5 ヶ月）であった。

図 2 累積不完全寛解率 II 型および完全寛解率



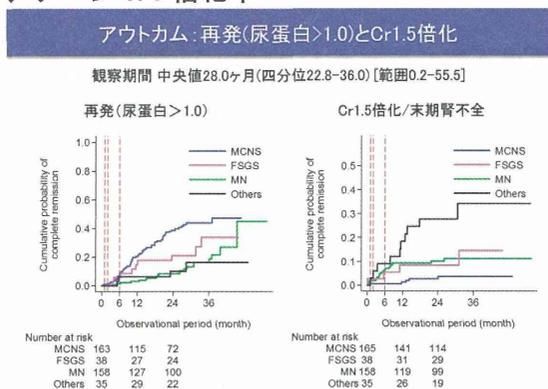
微小変化型ネフローゼ症候群は、1 か月以内に 75%、2 か月以内に 85%が完全寛解に至った（図 2）。6 か月では 89%が完全寛解するが、1 年経っても 7%程度は完全寛解しない。膜性腎症で 2 か月以内に完全寛解に至るのはわずか 8%であった。6 か月で 27%であり、1 年でも 53%にすぎなかった。FSGS は、完全寛解に至るのが、1 か月 21%、2 か月 32%、6 か月 46%であった。1 年後に 58%が完全寛解に至り、膜性腎症よりも速やかに完全寛解に至るが、1 年後にほぼ同程度の寛解率に至る事が示された。

図 3 巣状分節性糸球体硬化症の累積不完全寛解率 II 型および完全寛解率



諸外国の報告と比較して、巣状分節性糸球体硬化症の寛解率が高い理由の一つとしては、一般に副腎皮質ステロイド薬に対する反応性が良好である tip 亜型が約半数を占める事が考えられた。そこで巣状分節性糸球体硬化症の組織亜型別の累積不完全寛解 II 型率と完全寛解率を比較した(図 3)。その結果、NOS 亜型も tip 亜型もほぼ同等の累積不完全寛解 II 型率および完全寛解率を示した。従って、巣状分節性糸球体硬化症の高い寛解率は tip 亜型の比率が高い事だけが理由ではないと考えられた。

図 4 完全寛解後の累積再発率および血清クレアチニン 1.5 倍化率



完全寛解に至った症例における $\geq 1\text{g}/\text{日}$ の尿蛋白の再発率は、免疫抑制療法開始後3年の時点で、微小変化型ネフローゼ症候群は44%、膜性腎症で16%、巣状分節性糸球体硬化症で34%であった(図4)。いずれの疾患においても、完全寛解後に再発する症例が多数存在する事が示された。

ネフローゼ症候群で腎機能が低下する症例はある程度の割合で出現することが報告されているが、前向き研究での検討は少ない。症例数は少ないものの、血清クレアチニンの1.5倍化が、微小変化型ネフローゼ症候群で5例(3%)、膜性腎症で15例(10%)、巣状分節性糸球体硬化症で4例(11%)、その他で10例(29%)認められた(図4-5)。

表 4 死亡等のその他のアウトカム

アウトカム		対象症例(人)	MCNS 165人	MN 158人	FSGS 37人	その他 35人
不完全寛解II型(尿蛋白 $< 3.5$ ) (人/%)	ベースライン尿蛋白 $\geq 3.5$ (313)	143 (100.0)	94 (86.2)	28 (82.4)	23 (85.2)	
不完全寛解I型(尿蛋白 $< 1.0$ ) (人/%)	ベースライン尿蛋白 $\geq 1.0$ (388)	157 (96.9)	109 (70.8)	27 (71.1)	24 (70.6)	
完全寛解(尿蛋白 $< 0.3$ ) (人/%)	ベースライン尿蛋白 $\geq 0.3$ (394)	154 (94.5)	96 (60.8)	25 (65.8)	19 (54.3)	
再発(尿蛋白 $\geq 1.0$ ) (人/%)	ベースライン尿蛋白 $\geq 0.3$ (395)	62 (38.0)	21 (13.3)	9 (23.7)	4 (11.4)	
Cr1.5倍化/末期腎不全 (人/%)	(396)	5 (3.0)	15 (9.5)	4 (10.5)	10 (28.6)	
Cr2倍化/末期腎不全 (人/%)	(396)	3 (1.8)	9 (5.7)	2 (5.3)	9 (25.7)	
末期腎不全 (人/%)	(396)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (2.6)	5 (14.3)	
死亡 (人/%)	(396)	7 (4.2)	8 (5.1)	1 (2.6)	0 (0.0)	
感染症		6	3	1		
悪性腫瘍		0	4	0		
入院加療を要する感染症 (人/%)	(396)	8 (4.9)	9 (5.7)	3 (7.9)	2 (5.7)	
入院加療を要する動静脈血栓症 (人/%)	(396)	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (2.6)	0 (0.0)	
入院加療を要する心疾患 (人/%)	(396)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
入院加療を要する脳血管疾患 (人/%)	(396)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
入院加療を要する末梢血管疾患 (人/%)	(396)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
糖尿病に対する新規投薬加療 (人/%)	ベースライン抗糖尿病薬無し(376)	23 (14.7)	35 (23.5)	9 (24.3)	3 (9.4)	
無菌性骨壊死の診断 (人/%)	(396)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
消化性潰瘍の診断 (人/%)	(396)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	
悪性腫瘍の診断 (人/%)	(396)	4 (2.4)	5 (3.2)	1 (2.6)	0 (0.0)	

微小変化型ネフローゼ症候群において7例(4.2%)の死亡が認められ、そのうち6例は感染症による死亡であった。膜性腎症において8例(5%)の死亡例のうち4例が悪性腫瘍、3例が感染症で死亡していた。ほとんどの患者で免疫抑制療法が行われている微小変化型ネフローゼ症候群において、感染症死を予防する事が重要である事が示唆された。

#### D. 考察

396例の一次性ネフローゼ症候群が登録されたJNSCSは、現時点で世界最大の微小変化型ネフローゼ症候群コホートである。日本の膜性腎症のコホートとしても過去最大のコホートである。

JNSCSは、わが国のネフローゼ症候群の病理型別の寛解率を初めて示した。病理型ごとに治療反応性は異なり、従来の報告と同じように、微小変化型ネフローゼ症候群の多くの症例が1か月以内に治療に反応し、75%が完全寛解に至った。しかし、膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症の早期の治療反応性は低く、1か月で完全寛解に至るのは膜性腎症5%、巣状分節性糸球体硬化症21%であった。これまでの報告と異なり、巣状分節性糸球体硬化症は2ヶ月以内の早期に反応する症例が32%もあることが分かった。

難治性ネフローゼ症候群の定義である6か月で1日尿蛋白が1g未満である不完全寛解I型および完全寛解に至る患者は、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症で、それぞれ95%、47%、63%であった。微小変化型ネフローゼ症候群はほとんどの症例が治療に反応した。しかし、膜性腎症は50%しか反応せず、50%は難治性ネフローゼ症候群と定義された。巣状分節性糸球体硬化症の6か月の寛解率はこれまで明らかではなかったが、63%が治療に反応し、難治性ネフローゼ症候群の定義に相当する症例が膜性腎症よりも少ないことが示された。

微小変化型は、最終的に97%が完全寛解に至ったが、約半数の症例で再発が認められた。また感染症による死亡率が高く、感染症および再発を抑制する治療戦略の構築が必要であると考えられる。

膜性腎症の完全寛解は、1年で70%、2年で78%であった。Plancoらの報告では、ACE阻害薬以外には投与しない膜性腎症患者(平均尿蛋白量7.4g/day(3.5-32.6))で、観察期間平均14.7か月で完全寛解に至るのは15%であり(JASN 2010)、治療を受けたJNSCSの患者と比較して寛解率ははるかに低い。わが国は、膜性腎症に対して多くの症例で直ちに副腎皮質ステロイド単独、またはシクロスポリン併用による治療が行われるが、その有効性が示唆される。ただし、わが国のMN患者

の尿蛋白が平均 4.5g/day と少ないことも原因である可能性がある。

FSGS は、難治性疾患であり、平成 13 年度の厚生労働省の報告でも、腎生存率は 10 年で 85.3%、15 年で 60.1%、20 年で 33.5%であった。この調査は後ろ向き研究であり、寛解率は不明である。Trojanov らの成績では、19.5%のみが完全寛解に至った (JASN 2005)。しかしながら、今回の JNSCS の FSGS の完全寛解率は 1 年で 65%、不完全寛解 I 型は 81%であり、極めて良好である。今後のフォローアップにより、腎生存率を確認することが重要である。

腎機能が低下した患者は、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、その他の疾患が多く、50%以上血清 Cr 値が上昇した患者は、10%、11%、29%おり、膜性腎症は予後が悪い疾患であることが確認された。

## E. 結論

JNSCS には 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

### A. 研究目的

特発性膜性腎症は 40 歳以降に発症するネフローゼ症候群の約半数を占め、さらにその 1/3 は難治性ネフローゼ症候群に至る。特発性膜性腎症の原因は不明であったが、2009 年に Salant らにより、ポドサイトに発現するホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) を抗原として、産生される IgG4 自己抗体が主要な原因であることが報告された (Beck et al. 2009)。

抗 PLA2R 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ために以下の検討を行う。

1. 日本の特発性膜性腎症での陽性率を決定する。
2. 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。

### B. 研究方法

抗 hPLA2R 自己抗体を検出するために用いるリコンビナント hPLA2R (rhPLA2R) の調製には、先

に rhPLA2R 生産技術として確立していた Wheat germ cell-free recombinant protein synthesis system (小麦発現系) から、ヒト培養細胞である HEK293 細胞を用いた発現系に変更した。これまでの予備実験において、エピトープが存在すると推察されているシグナルペプチド C 末端以降から第 4 Lectin C ドメインまでに相当する rhPLA2R (21-663aa) を Histag 融合タンパク質として発現させた。

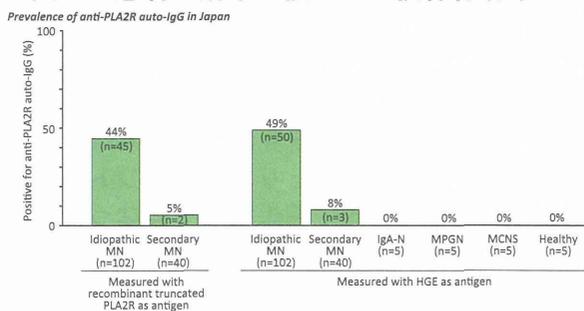
ヒト糸球体ライセートおよび rhPLA2R (21-663aa)-Histag を抗原として用いた Western blot system を構築し、I-MN、S-MN、その他腎症患者、および健康人の血漿を用いて、抗 hPLA2R 自己抗体の検出を試みた。なお、I-MN 患者の血漿は名古屋大学附属病院および金沢医科大学付属病院で集められた合計 102 名分の検体を用いた。

新規膜性腎症モデルマウスを確立する目的で、BL6 系マウスにヒト PLA2R cDNA、IRES 配列および GFP cDNA を Nephron promoter でポドサイト特異的にヒト PLA2R を発現させたトランスジェニック (TG) マウスを作製し、本 TG マウスの糸球体において hPLA2R または GFP が特異的に発現しているか否かについて検証した。

### C. 研究結果

ヒト糸球体ライセートを抗原として、ヒト IgG1~4 の Fc 共通領域に対するマウスモノクローナル抗体を二次抗体として用いた Western blot 解析により求めた I-MN 患者における抗 PLA2R IgG 陽性率は 49% (n=102) であった。また、HEK293 細胞にて調製した rhPLA2R (21-663aa)-Histag を抗原として用いた場合の抗 PLA2R IgG 陽性率は 44% (n=102) だった。この値は、先行技術である小麦発現系で調製した抗原を用いた結果 (約 25%) よりも検出感度が著しく向上していた。しかしながら、組換えタンパク質の生産効率においては、HEK293 細胞を宿主にしたことによって大きく低下した。

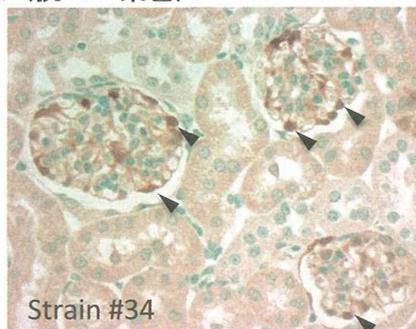
図 5 患者血清中の抗 PLA2R 抗体保有率



hPLA2R トランスジェニックマウスの構築に成功し、現在、第三世代を維持している。テールサンプルを用いた genomic PCR によって Transgene の組込みが確認された個体を選抜して、それら

ら片腎摘して調製した糸球体ライセートに、ヒト PLA2R タンパク質が含まれることを Western blot により確認した。腎臓切片に対する抗 GFP 抗体の免疫蛍光染色では糸球体ポドサイト特異的に GFP が発現していることを確認した。

図6 hPLA2R トランスジェニックマウスの糸球体 IF 像 (抗 GFP 染色)



#### D. 考察

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)。一方、これまでに明らかにされた海外での特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 抗体保有率は、国や測定方法によって多少の差異が認められている。すなわち、HEK293 細胞で調製した hPLA2R を抗原にしてウエスタンブロット法で調査したアメリカ、オランダ、スウェーデン、中国の同保有率は各々 70~75%、80%、80%、80% だったのに対して、hPLA2R を発現させた HEK293 細胞に患者血清を直接反応させて蛍光抗体法により染色定量したドイツの同保有率は 50% だった。これらの結果から、日本人特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 自己抗体保有率は、ドイツでの調査結果と近似して、世界的に見て低い傾向を示すことが明らかとなった。しかしながら、測定方法によっても同保有率は大きく変わることから、同保有率を国際比較するには同一の測定方法で測定する必要性が強く示唆された。一方、本研究において糸球体ライセートを抗原とした場合とリコンビナント PLA2R を抗原とした場合の測定結果が若干異なったことは、一部の患者において 21-663 アミノ酸残基以外の領域にエピトープが存在すること、または、PLA2R 断片と同じ分子量の他の未知抗原が存在することを示している。

本研究で作成に成功したヒト PLA2R トランスジェニックマウスは、糸球体特異的にヒト PLA2R を発現しており、特発性膜性腎症の病態形成機序に

対する hPLA2R-抗 hPLA2R 自己抗体の役割を明らかにするための有力なツールとして期待される。

#### E. 結論

本研究では、世界に先駆けて我が国における抗 PLA2R 自己抗体の保有率を明らかにすることに成功し、我が国の特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 自己抗体保有率は諸外国の先行調査結果よりも低いことを明らかにした。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の整備を進めることができた。今後は、ELISA の実用化を見据えた抗 PLA2R 自己抗体測定法の最適化に加えて、PLA2R 以外の未知抗原の同定を含めた、特発性膜性腎症の病態機序の解明の必要性が示唆された。

### 3. 膜性腎症関連遺伝子の探索

#### A. 研究目的

膜性腎症は、成人のネフローゼの原因として最も多い疾患である。最近、phospholipase A2 (PLA2) 受容体に対する抗体がその病因であることが報告された (Beck et al. 2009)。また、Genome wide association study (GWAS) により PLA2 受容体および HLA-DQA1 の single nucleolar polymorphism (SNP) が白人において疾患の発症と関連することが示され (Stanescu et al. 2011)、PLA2 受容体の SNP をターゲットとした韓国、台湾の研究では、白人とは異なる PLA2 受容体の SNP が疾患と関連することが報告されている (Liu et al 2010、Kim et al 2011)。本研究では日本人における PLA2 受容体および HLA の SNP と膜性腎症の関連を調べ、本邦における疾患関連 SNP を明らかにするとともに、名古屋大学で立ち上げている PLA2 受容体抗体の ELISA を利用して、SNP と抗体の関連を検討する。

膜性腎症の有病率を考慮し、目標症例数を達成するため多施設で検体収集を行う。末梢血からの DNA を抽出し、遺伝子解析は国立遺伝研究所で行う。

#### B. 研究方法

##### 1) 対象者

本研究に参加する施設に入院または通院中の膜性腎症患者で、文書による同意を得た者。20 歳以上および 90 歳未満を対象とし、急性疾患合併例や意思の疎通が困難な患者は除く。目標患者数は膜性腎症患者 150 名、対照群として文書による同意を得た 90 歳未満の非膜性腎症である成人 150 名とする。

##### 2) 実施施設

研究参加者から末梢血の提供を受ける。各施設では採取した血液 4ml のうち 2ml から血清を分離し、残りの末梢血全血 2ml から genome DNA を抽出し、国立遺伝研究所に送付し保存する。国立遺伝学研究所・人類遺伝研究部門・井ノ上研究室において、SNP 解析あるいはゲノムシーケンス解析を行う。血清は名古屋大学で保存し、PLA2 受容体抗体の測定を行う。

### 3) 対象とする試料(資料)と入手方法

血液より抽出した DNA および血清: 血液 2ml から DNA を抽出し、更に 2ml から血清を採取する。原則として通常の検査目的の静脈採血と同時に採取する。国立遺伝学研究所・人類遺伝研究部門で遺伝子多型 (SNPs) および全シーケンス解析を行う。血清は名古屋大学で立ち上げている ELISA による PLA2 受容体抗体を測定に使用する。

臨床情報として患者の診療録から年齢、性別、尿蛋白量、腎機能、重症度分類などを用いる。

### 4) 解析方法

DNA 抽出は DNA PrecisionSystem、QIASymphony により行う。この方法により末梢血全血 2ml より約 2・g の genomeDNA が抽出される。本研究では PLA2 受容体遺伝子、HLA-DQ、DR 抗原遺伝子の下記の SNP を対象として解析を行なう (a, b 参照)。PLA2 受容体遺伝子解析には TaqMan 法を用い、サンプルの一部を抽出して Direct Sequence を行い、TaqMan 法の結果が正しいことを確認する。HLA 遺伝子解析は全ゲノムシーケンスをにより行う。

- a) PLA2 受容体遺伝子: rs4664308 (Stanescu et al. 2011)、rs35771982 (Liu et al 2010、Kim et al 2011)
- b) HLA-DQ、DR 抗原遺伝子: 白人患者において疾患関連性が高いことが報告された rs4664308 は日本人においては minor allele 頻度が低く、解析対象にならない。日本人膜性腎症患者では HLA-DR15 の関与が報告されていることから (Ogahara et al. 1992)、HLA-DR15 に関連した tagSNPs として次の解析を行なう。rs3135388、rs9268428、rs6457594、rs7451962。

今後の学会論文発表の結果により SNP 解析部位の追加を予定しており、最終的に約 30 の SNP を解析する予定である。統計にはカイ 2 乗検定を用いる。

#### (倫理面への配慮)

本研究への参加は対象者(代諾者)の自由意思により決定され、同意しない場合においても治療内容も含めいかなる不利益を被ることもない。個人情報保護のため、検体および臨床情報は個人

情報分担管理者が連結可能匿名化する。すなわち、検体および臨床情報から個人を識別できる情報(氏名、住所、生年月日、電話番号など)を削除し、独自の記号を付したのち、核酸が施設で厳重に管理する。試料(DNA)は各施設で冷凍保存され、解析時には国立遺伝研究所に送付する。臨床情報と解析結果は施設内の外部から切り離れたコンピューター内に保存される。同意はいつでも撤回できることを保証し、同意撤回時には本人の検体、臨床情報、遺伝情報全て匿名化されたまま廃棄され、個人情報分担管理者が保存している対照表から除かれる。また、本研究終了時には、試料および情報を長期保存して将来の新たな遺伝子解析を含む研究に使用することに同意している場合を除き、全ての試料と情報は廃棄される。得られた成果は学会や論文に発表されるが、個人情報ができることはない。本研究では以上の方法で対象者の人権の擁護を行う。

添付した「研究への協力のお願い」と題する説明文書を本人に渡し、これをもとに、研究の目的、提供していただく試料、試料の採取方法、試料の使用法、試料の管理と保管、試料提供に伴う利益・不利益、自由意思による同意と同意撤回の自由、研究への参加を断っても診療上の不利益は受けないこと、プライバシーの保護、個人の解析結果は原則的に開示しないこと、倫理性の審査、研究に関わる費用、研究結果の公開、知的財産権、質問の自由、に関して説明し十分納得されたことを確認した後に同意を得る。承諾をいただいた方に同意書 2 通に自著の署名をいただき、一通は本人に渡し、一通は診療録で管理する。

本研究では採血は通常の検査および治療目的の範囲を越えず、それによって患者が大きな不利益が生じることはない。対照群となる参加者には通常の採血時のリスク(皮下出血等)が生じる可能性がある。遺伝子解析結果が外部に漏れた場合は将来、様々な不利益を被る可能性がある。これを防ぐためプライバシーと人権の擁護には(1)で述べた方法で最大限の配慮を行う。

### C. 研究結果

現在のところ参加施設は、昭和大学(藤が丘病院、北部病院)、新潟大学医学部、名古屋大学医学部附属病院の 3 施設である。上記 3 施設では遺伝子解析研究に関して、倫理委員会の承認を得ている。これまでに 3 施設合わせて特発性膜性腎症 50 症例の検体集を終了し、一部は DNA 抽出も完了している。今後、DNA 検体を国立遺伝研究所に送付し保存する。膜性腎症患者 50 症例の DNA 抽出が完了したら、予備解析を始める予定である。また、さらなる参加施設を募り、検体収集を進める予定である。

## E. 結論

膜性腎症関連遺伝子の解析を行う体制が確立された。予備解析が可能な検体数の確保が完了した。

## 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)

### A. 研究目的

膜性腎症は、中高年者においてネフローゼ症候群を呈する疾患の中で、約40%と最も頻度が高い重要な疾患である。わが国における本症の予後は、欧米のそれに比較して良好と報告されるが、この一因には尿蛋白が平均4-5g/日と比較的少なく、ステロイド単独投与により寛解に至る軽症例も少なくないことによると推察される。また、膜性腎症は約30%が自然寛解するため、尿蛋白が比較的少ない場合にはそのまま経過を見ることもある。

実際に欧米のガイドラインでは膜性腎症の診断から約6か月間は利尿薬とACE阻害薬やARB、およびスタチン等を使用することにより経過を見ることが推奨されている (Cattran review, GROSEN study)。

一方、約60%が単独のステロイド治療に反応しない (ステロイド抵抗性を示す) ことから、シクロスポリンなどの免疫抑制薬を使用することになる。

これらのステロイドと免疫抑制薬を使用する治療法は有効性が期待できる反面、感染症などのリスクが高まる可能性がある。

以下のことを検討することを目的とする。

1. ガンマグロブリンが膜性腎症患者の寛解導入に有効かどうかを検討する。
2. 安全性および感染症発症抑制効果も検討する。
3. 経過観察群で、自然寛解の比率を把握する。

### B. 研究方法

#### 1) 対象

外来通院もしくは入院中の腎生検により診断された特発性膜性腎症患者

#### 2) 選択基準

腎生検にて1次性 (特発性) 膜性腎症と診断された患者 (電顕標本がある方が望ましい)

- ① ネフローゼ症候群の診断基準を満たすこと : 尿蛋白量 3.5g/日以上、血清アルブミン値 3.0g/dL 未満  
なお、尿蛋白量は可能な限り24時間蓄尿とするが、来院持随時尿のg/gCrで代用してもよい。また、24時間蓄尿では尿クレアチニ

ン排泄量を参考とし適正であることを確認する。

- ② 原則、レニン・アンジオテンシン系抑制薬 (ACEI/ARB など) およびスタチンなどの腎保護療法を受けていること  
30歳以上90歳未満
- ③ 性別 不問

#### 3) 除外基準

- ① 2次性膜性腎症 (SLE など)
- ② B型肝炎患者
- ③ 微小血管障害を伴う糖尿患者
- ④ 最近6か月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中が認められた場合
- ⑤ がん患者
- ⑥ 肝硬変
- ⑦ 慢性的な腎機能低下があり、末期腎不全に至る可能性がある場合
- ⑧ 本人がステロイドや免疫抑制薬の治療を希望した場合
- ⑨ 免疫グロブリン製剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- ⑩ 文書による同意が得られない患者その他担当医師が不適用と判断した患者

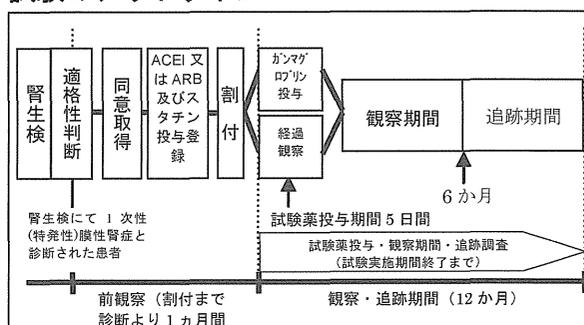
#### ⑪

### 4) 試験デザイン

多施設共同非盲検無作為化比較試験

### 5) 試験方法

#### 試験のアウトライン



#### 6) 試験参加期間

前観察期間 : 割付まで診断より1ヶ月間以内とする。

試験薬投与期間 : 5日間

観察期間 : 6か月間

追跡期間 : 12か月

#### 7) 割付方法

腎生検で特発性膜性腎症と診断し、選択・除外基準を満たした患者から、インフォームドコンセントを取得後、原則、ACEI または ARB およびスタチンを投与しエントリーする。中央にてランダムに割り付けを行う。なお、割り付けは年齢 (65

歳未満, 以上), 性別, eGFR (50mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満, 以上), 尿蛋白量 (3.5g/日以上 5g/日未満, 5g/日以上 8g/日未満), 施設を割付調整因子とした最小化法による。

## 8) 投与量および投与方法

ガンマグロブリンが入った点滴を5日間連続で治療する。

ガンマグロブリンは献血ベニロンを10 g/日点滴する。

## 9) 併用療法 (併用薬)・併用禁止療法 (併用禁止薬)

### 1) 併用薬

ACE 阻害薬・降圧利尿薬などの降圧薬, スタチン (試験期間中, 可能な限り用法・用量を変更せずに使用)

### 2) 併用禁止薬および禁止療法

他の免疫グロブリン製剤, 副腎皮質ステロイド, 免疫抑制薬

## 後治療

試験終了後の治療については, 特に規定しない。

## 10) 評価指標とその定義

### ①主要評価指標

1) 一次アウトカム: 完全寛解, および不完全寛解 I 型導入率 寛解・無効については以下のように定義する。

完全寛解 尿蛋白 0.3g/日未満

不完全寛解 I 型 尿蛋白 0.3g/日以上, 1g/日未満

不完全寛解 II 型 尿蛋白 1g/日以上 3.5g/日未満

無効 尿蛋白 3.5g/日以上

登録日を起算日とした観察人年の合計を分母とし, 初回の完全寛解または不完全寛解 I 型導入例数を分子とする, 完全寛解および不完全寛解 I 型導入率を算出する。95%信頼区間はポアソン分布に基づいて算出する。

### ②副次的評価指標

#### 1) 副次的評価項目

##### (1) 尿蛋白量

各観察時点における, 24 時間蓄尿による尿蛋白量, もしくは来院時随時尿の g/gCr を用いる。平均値とその 95%信頼区間を算出する。

##### (2) 腎機能

各観察時点における eGFR, 血清クレアチニンの逆数を用いる。平均値とその 95%信頼区間を算出する。

(3) 原疾患悪化, 感染症あるいは心血管病合併等による入院 主治医が上記理由によると判断した入院の有無, 入院理由, 入院日ならびに入院日数

#### (4) 感染症罹患

3 日以上抗菌薬などで治療したイベント (患者からの申告ならびに主治医の判断に基づく), および感染症による入院

#### (5) 経過観察群の自然寛解率

登録日を起算日とした観察人年の合計を分母とし, 初回の完全寛解導入例数を分子とする, 完全寛解導入率を算出する。95%信頼区間はポアソン分布に基づいて算出する。

## 1.1) 観察・検査・調査項目および実施時期

### ①被験者背景

同意取得から試験開始までの間に次の項目について調査する。

患者背景: 年齢, 性別, BMI, 血圧値, 腎移植の種別 (献腎, 生体), 原疾患, 合併症, 既往歴

### ②試験期間中の観察・検査・調査

#### a) レニン・アンジオテンシン系阻害薬投与状況

割付・投与開始時, 割付後 28 日, 2 ヶ月, 3 ヶ月, 半年, 1 年 (中止時) の投与の有無, 薬剤名, 投与量の調査を行う。中止および離脱した場合には, その日付と理由を記入する。

#### b) スタチン投与状況

割付・投与開始時, 割付後 28 日, 2 ヶ月, 3 ヶ月, 半年, 1 年 (中止時) の投与の有無, 薬剤名, 投与量の調査を行う。中止および離脱した場合には, その日付と理由を記入する。

#### c) 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧治療状況

割付・投与開始時, 割付後 28 日, 2 ヶ月, 3 ヶ月, 半年, 1 年 (中止時) の糖尿病, 脂質異常症, 高血圧治療の有無及び治療薬剤について調査する。

#### d) 血圧, BMI

血圧は, 割付・投与開始時, 割付後 28 日, 2 ヶ月, 3 ヶ月, 半年, 1 年 (中止時) に血圧 (収縮期/拡張期) を測定する。血圧は, 座位で 5 分間安静にした後に測定する。BMI は, 割付・投与開始時, 6 ヶ月後, 12 ヶ月後 (中止時) に測定する。

#### e) 尿検査

以下の項目について, 割付・投与開始時, 割付後 28 日, 2 ヶ月, 3 ヶ月, 半年, 1 年 (中止時) に調査する。

1) 尿検査 : 尿中蛋白, 尿クレアチニン値

f) 血液検査

必要に応じて、以下の項目について、割付・投与開始時、割付後 28 日、2 ヶ月、3 ヶ月、半年、1 年（中止時）に調査する。採血は原則として空腹時とし、測定は院内にて実施する。

- 1) 脂質代謝：総コレステロール，LDLコレステロール，HDLコレステロール，トリグリセリド
- 2) 生化学：Na, K, Cl, AST, ALT, 血小板, 血清クレアチニン, BUN, TP, Alb, 尿酸, シスタチンC, IgG, 抗 PLA2R 抗体

但し、血清クレアチニンは割付・投与開始時、割付後半年、1 年（中止時）の調査を必須とする。  
\* 血清は登録時、3 ヶ月、半年、1 年に収集し、凍結保存する。収集された血清検体は、名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学（管理責任者丸山彰一）に送付し、一括して測定する。

12) 後観察

必要に応じて、追跡調査期間終了後の血圧，BMI，尿検査，血液検査を実施する。

13) 併用薬・併用療法

同意取得前 1 ヶ月から後観察終了までに使用した薬剤および療法の内容・併用期間・併用理由を調査し、症例報告書に記載する。

	割付前	0 日	1 か月	2 か月	3 か月	6 か月	1 年
研究適格性確認	◎						
同意取得	◎						
体重	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
血圧 mmHg 脈拍	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
血液検査		◎	◎	◎	◎	◎	◎
生化学	血清クレアチニン値 (eGFR*1)	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	BUN, UA		◎	◎	◎	◎	◎
	TP, Alb, IgG	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	Na, K, Cl,		◎	◎	◎	◎	◎
	T-Chol	◎	◎	◎	◎	◎	◎

	HDL-C, LDL-C*2, TG	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	AST, ALT	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	シスタチンC, 抗 PLA2R 抗体*3	○	—	—	○	○	○
尿検査	尿中蛋白	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	尿クレアチニン値	◎	◎	◎	◎	◎	◎

◎：必須， ○：必要に応じて実施， \*1：eGFR は日本人の 194 式で求める。 \*2：可能な限り実測するが、計算により推定値を求める。 \*3：血清を名古屋大学腎臓内科に送付し、一括して測定する。

13) 有害事象

割付後 1 年までに発生した心血管疾患関連事象 [致死的心筋梗塞, 非致死的心筋梗塞, 狭心症, 心電図による虚血性変化の出現, 脳梗塞, 脳出血, くも膜下出血, 一過性脳虚血発作等] について、その事象名, 発現日, 重篤度, 治療, 転帰, 要因を調査する。

また、投与開始から追跡調査終了までに発生した全ての有害事象（自覚症状や検査値異常）について、症状・発症日・消失日・転帰・程度・処置・試験薬との因果関係について判断し、症例報告書に記載する。担当医師は、重篤な有害事象が考えられる場合は、【重篤な有害事象及び不具合等に関する報告書】に必要事項を記入し、試験施設責任医師に報告する。試験施設責任医師は速やかに各医療機関の長に報告するとともに試験事務局及び帝人ファーマ株式会社へ連絡する。

14) 解析計画

以下の計画に従い、本試験で得られた症例データの統計解析を行う。

① 主解析

FAS を対象とし、対照群である経過観察群に対して、試験治療群であるガンマグロブリン療法群が、初回の完全寛解または不完全寛解 I 型導入までに要する期間を短縮すること（優越性）を検証する。中間解析および最終解析において解析を行うものとし、解析方法の詳細は別途作成する統計解析計画書にて定める。経過観察群に対するガンマグロブリン療法群の優越性を証明できた場合には、経過観察に対してガンマグロブリン療法がより有用な治療法であると結論する。逆に経過観察群に対するガンマグロブリン療法群の優越性を証明できなかった場合には、(レニン・アンジ

オテンシン系抑制薬およびスタチンなどの腎保護療法を含む) 経過観察が引き続き標準的治療法であると結論する。

各群における完全寛解および不完全寛解 I 型導入率を算出するとともに、Kaplan-Meier 法により群ごとに初回の完全寛解または不完全寛解 I 型導入までに要する期間をプロットし、log-rank 検定を用いる。試験全体の有意水準は片側 5% とする。95% 信頼区間は Greenwood の公式によって求める。併せて、完全寛解または不完全寛解 I 型導入までに要する期間の中央値およびその 95% 信頼区間を Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出する。治療効果の推定値として、施設を除く割付調整因子を層とし治療法を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルによる群間の調整済みハザード比とその 95% 信頼区間を求める。

## ② 副次的解析

主たる解析結果を補足する考察を行う目的で、副次的解析として以下の解析を行う。必要に応じてカイ 2 乗検定や Fisher の直接確率検定などの適切な統計手法を用いて群間比較を行なう。また、治療効果と予後因子の関連を評価するため、多重ロジスティックモデルや Cox の比例ハザードモデル等を用いた探索的解析を行なう。副次的解析（探索的解析を含む）の解析方法の詳細は別途作成する統計解析計画書にて定める。

### 1) 尿蛋白変化率

各観察時点における、24 時間蓄尿による尿蛋白量、もしくは来院時随時尿の g/gCr を用いる。治療群、観察時点、治療群 × 観察時点を固定効果とする繰り返し測定分散分析に基づき、調整済み平均値とその 95% 信頼区間を算出する。

### 2) 腎機能の変化

各観察時点における eGFR、血清クレアチニンの逆数を用いる。治療群、観察時点、治療群 × 観察時点を固定効果とする繰り返し測定分散分析に基づき、調整済み平均値とその 95% 信頼区間を算出する。

### 3) 原疾患悪化、感染症あるいは心血管病合併等による入院

観察期間中に、原疾患悪化、感染症あるいは心血管病合併等による入院が必要であった患者数を群ごとに集計し、カイ 2 乗検定もしくは Fisher の直接確率検定を用いて比較する。また各患者における上記原因による全入院日数を算出し、Wilcoxon 順位和検定を用いて群間比較する。

### 4) 感染症罹患

観察期間中に感染症罹患した患者数を群ごとに集計し、カイ 2 乗検定もしくは Fisher の直接確率検定を用いて比較する。また各患

者における感染症罹患回数を算出し、Wilcoxon 順位和検定を用いて群間比較する。

### 5) プラセボ群の自然寛解率

登録日を起算日とした観察人年の合計を分母とし、初回の完全寛解導入例数を分子とする。完全寛解導入率を算出する。95% 信頼区間はポアソン分布に基づいて算出する。

### 6) その他安全性の評価

安全性データの解析対象集団を対象に、害事象発生割合を算出し、二項分布に基づく正確な 95% 信頼区間の推定を行う。カイ 2 検定または Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行う。

## ③ 中間解析

本試験の途中において、主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で症例登録期間中に 1 回の中間解析を行い、試験を続けることが妥当かどうかを判断する。中間解析は、70 例（予定登録症例数の 70%）の症例が登録された時点以降に行う最初の定期モニタリングのデータを用いて実施する。原則として中間解析中も症例登録は停止しない。解析結果は効果安全性評価委員会に報告され、効果安全性評価委員会は本試験継続の可否を検討し、その結果を研究代表者に勧告する。なお症例集積が予定通り行われたとすると予想イベント（初回の完全寛解または不完全寛解 I 型導入）数は 70 例集積時点で 17.9（本試験で必要とするイベント数は 39.7）であることから、イベント発生数モニタリングに基づく進捗状況評価を併せて行い、中間解析時点を決定する上での参考とする。

中間解析は、統計解析責任者が行う。有効性の解析における試験全体の有意水準を片側 5% に保つため、中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & Demets の  $\alpha$  消費関数を用いて調整し、初回の完全寛解または不完全寛解 I 型導入までに要する期間の群間差について統計学的有意性を調べる。 $\alpha$  消費関数として O'Brien & Fleming タイプを用いる。中間解析の前までに、統計解析責任者が統計解析計画書を作成する。中間解析において多重性を考慮した解析を行ってもガンマグロブリン療法群が経過観察群に有意に勝ることが分かった場合には本試験を中止し、速やかに試験結果を公表する。逆に、ガンマグロブリン療法群における完全寛解または不完全寛解 I 型導入期間のプロットが経過観察群のそれを下回った場合には、試験継続が倫理的に許容されるかどうかを判断する必要がある。これ以上試験を続けてもガンマグロブリン療法群の優越性を示すことができる可能性がほとんどない (futility) 場合には、ガンマグロブリン療法は無効として本試験を中止する。なお、この判断は有意水準片側 5%

で行うものとするが、有効中止を考慮しないためいわゆる $\alpha$ エラーの消費はない。

#### ① 最終解析

追跡期間終了後、データ固定が完了した後に全ての評価指標に対する解析を行う。それ以外の時期は、プロトコルに記載した場合もしくは効果安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、解析は行わない。なお本試験における必要イベント数を39.7以上と想定していることから、イベント発生数モニタリングに基づく進捗状況評価を併せて行い、最終解析時点を決定する上での参考とする。

#### ② 目標症例数

全国100例（各群50例）とする。設定根拠は以下の通り。

1年後までに初回の完全寛解または不完全寛解I型導入に至った症例の割合を、過去の研究結果報告にもとづき経過観察群で30%、ガンマグロブリン療法群で60%と想定する。各症例における追跡期間を1年とし、 $\alpha$ エラー片側0.05、検出力80%とすると、必要症例数は一群あたり49例となる。脱落例、不適格例の発生を見込んで、目標症例数を一群50例、全体で100例と設定した。

#### ③ 試験実施期間

登録期間：

2011年11月1日から2013年3月31日まで

研究期間：

2011年11月1日から2014年3月31日まで

#### ④ 倫理原則の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示）」に従って実施する。また、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」を尊重する。

担当医師は、本実施計画書を遵守して実施する。患者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由により実施計画書から逸脱あるいは変更をした場合は、その理由をカルテに記載する。また、その内容が本試験の継続に重大となる場合は、【臨床試験実施計画書からの逸脱に関する報告】に必要事項を記入し、試験施設責任医師に報告する。試験施設責任医師は速やかに各医療機関の長に報告する。

### 15) 臨床研究倫理審査

#### 15.1 臨床試験実施の審査

本試験は、試験実施に先立ち、各施設の倫理審査委員会（IRB：Institutional Review Board）にて、実施計画書、症例報告書、患者への同意説

明文書の記載内容および試験実施の適否に関して倫理的、科学的、医学的妥当性の観点から審査を行い、承認を得た後に実施する。

#### 15.2 臨床試験継続の審査

本試験を継続するために年に1回の頻度で試験の現状を倫理審査委員会へ報告し、継続の可否について審査を受ける。また、試験の継続に関して倫理審査委員会にて再検討が必要であると考えられる情報を得た場合、および実施計画書の改訂を行う場合においても倫理審査委員会へ報告し、継続の審査を受ける。

#### 16) 患者の同意

施設責任(担当)医師は、患者が臨床研究に参加する前に倫理審査委員会承認された同意説明文および同意文書を手渡し、以下の説明事項に示す内容について十分説明し、患者がその内容を理解したことを確認した上で、臨床研究参加について自由意思による同意を患者本人から文書にて取得する。

- 1) 研究の目的
- 2) 研究の内容
- 3) この研究に参加することにより治療方針に影響を与えるものではないこと
- 4) この研究の期間は3年であること
- 5) この研究への参加は自由で、参加しなくても不利益は受けないこと
- 6) この研究に参加した場合でも、いつでもやめられること
- 7) 登録を行った後に、除外条件にあてはまる事象が判明した場合、途中で不適格となる可能性があること
- 8) プライバシーや医療情報は守秘されること
- 9) この研究に参加することにより新たな費用が発生しないこと
- 10) この研究は通常の診療の範囲内で行われること
- 11) この研究に参加するにあたり被験者として守っていただきたいこと

同意説明文書を患者に渡し、文書による十分な説明を行い、自由意思による同意を文書で取得する。

#### 17) 患者の費用負担

本試験では、試験薬剤（ガンマグロブリン）を無償で提供するため、費用は被験者の負担とはならない。その他は、保険で認められている薬剤と投与量で行われ、実施する検査もすべて日常診療の範囲内であることから、通常通りの保険診療とする。

## 18) 健康被害補償

特別な補償は行われず、通常の診療を受けた際に発生した健康被害や医療事故と同じ扱いになる。本試験により重篤な有害事象が発現した場合には、通常診療の範囲で最善の治療を保険診療で行う。なお、本試験の試験薬剤（ガンマグロブリン）は、医薬品副作用救済制度による救済給付申請の対象とならない。

試験に参加する医師は、賠償責任に備え医師賠償責任保険に加入しておく（なお、病院での賠償保険加入は、それぞれの施設での対応とする）。なお、試験治療に用いる製剤に関する措置として、製造元の企業はPL保険に加入する。

## 19) 記録ならびに資料の保管

施設責任医師は、保管すべき文書を、本研究成果の総括報告書の完成、または論文等に公表された日のうち最も遅い日から5年間保管する。〔診療録・検査データ・試験審査委員会の記録・実施計画書・患者の同意に関する記録・その他本試験に関する記録など〕

本研究で収集し、名古屋大学で保管される抗PLA2R抗体測定用の血清試料は、原則として研究終了後に試料番号を消去した後に破棄する。ただし、患者の同意が得られた場合にはさらに匿名化が十分保たれた状態で名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学（管理責任者 丸山彰一）にて将来の研究のために保管される。この場合、研究計画書を金沢大学倫理委員会に提出し、承認を得た後に研究を開始する。

## 20) 機密保持および個人情報保護

患者の登録、症例報告書における被験者の特定は識別コードで行うとともに、試験の実施に関する原データ類および患者の同意書等の直接閲覧、並びに研究成果の公表においては、患者のプライバシー保護に十分配慮する。本試験で得られた各患者の個人情報は、第三者へ漏洩してはならない。

## C. 研究結果

2012年1月から症例登録が可能となり研究が開始された。これまでに以下の12施設で倫理委員会の承認をが得られている。

金沢医科大学  
公益財団法人田附興風会 北野病院  
国立病院機構 北海道医療センター  
筑波大学  
名古屋大学医学部附属病院  
山形大学医学部附属病院  
九州大学病院  
福岡大学医学部  
東京女子医科大学

昭和大学医学部  
聖マリアンナ医科大学  
長崎大学病院

本年度は、症例選択基準の見直しを行った。尿蛋白量 8g/日未満という基準を撤廃し、尿蛋白 3.5g/日以上のみとした。また、登録施設を拡大した場合の名古屋大学で一括加入した臨床研究保険が適応されることを確認した。

2013年3月11日現在、登録は4症例である。

## D. 考察

特発性膜性腎症に対する大量ガンマグロブリン製剤の有効性を検証するための臨床研究に対し、症例登録が開始されている。今後参加施設を拡大していく予定である。

## 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

### A. 研究目的

主として米国からの報告で、可溶性ウロキナーゼ受容体(soluble urokinase receptor: suPAR)が巣状分節性糸球体硬化症患者の血清で高値を示されている。血清 suPAR は巣状分節性糸球体硬化症の新規診断バイオマーカーとなる可能性がある。本研究では、原発性ネフローゼ症候群患者において、その病型診断・病勢評価における suPAR 濃度測定の有用性を検討し、臨床応用の可能性について検討する。

### B. 研究方法

各研究参加施設（平成25年1月27日現在5施設）においてネフローゼ症候群及び腎炎症候群と診断された患者から採取された血清を用い、東京大学腎臓・内分泌内科において血清 suPAR 濃度を ELISA キット「Quantikine ELISA human uPAR immunoassay」(R&D Systems 社)を用いて測定した。対象患者の病理組織診断情報により患者を対象疾患群と他疾患群に分類し、血清 suPAR 濃度の診断予測能を検討している。また、臨床データ（推定発症日・診断日・年齢・性別・尿蛋白定性・尿蛋白定量（24時間蓄尿データまたはクレアチニン補正）・尿潜血・尿沈渣所見・血清アルブミン・血清総コレステロールまたは LDL コレステロール・血清尿素窒素・血清クレアチニン）との相関等を統計学的に評価することにより、血清マーカーとしての有用性と限界について評価を行っている。

（倫理面への配慮）

説明文書を本人または代諾者に渡し、これをもと